UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 219

CANCER PRIMITIF DU FOIE

DÉVELOPPÉ SUR CIRRHOSES

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Université)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1961

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

W. SCHICKIN

MEMBRES DU JURY

MM. GADRAT, *Président.*
J. LAPORTE
MONNIER
DELAUDE
POUILHÈS, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin 16
TOULOUSE

1961

CANCER PRIMITIF DU FOIE

DÉVELOPPÉ SUR CIRRHOSES

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0032

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 219

CANCER PRIMITIF DU FOIE

DÉVELOPPÉ SUR CIRRHOSES

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Université)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1961

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

W. SCHICKIN

MEMBRES DU JURY

MM. GADRAT, *Président.*
J. LAPORTE
MONNIER
DELAUDE
POUILHÈS, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin 16
TOULOUSE

1961

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . M. LAZORTHES
ASSESSEUR. . . . . DELAS
Doyens Honoraires. . . . . MM. GORSE
CALVET
LEFEBVRE
BRUSTIER
Professeurs honoraires. . . . MM. VALLOIS
CLERMONT
DUCUING
RIBAUT
NANTA
TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale. . . . . MM. MERIEL
Clinique Médicale. . . . . GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique. . . . . FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie. . . . . VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . . . MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture. . . . . SOREL
Clinique de Neurologie et Psychiatrie. . . . . RISER
Clinique obstétricale. . . . . GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique. . . . . CADENAT (E.)
Clinique ophtalmologique. . CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . . CALVET
Clinq. traumatolog. des membres RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale PONTONNIER
Anatomie. . . . . LAZORTHES
Anatomie appliquée. . . . . POULHES
Anatomie pathologique. . . . FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale. . . . . ANDRIEU
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIE
Electro-Radiologie. . . . . MARQUES
Embryologiegenerale . . . . . BROUSSY
Histologie. . . . . BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . DARNAUD
Médecine Légale du Travail PLANQUES
Médecine Sociale. . . . . BOUNHOURE
Parasitologie. . . . . BOUISSET
Pathologie chirurgicale. . . . DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . . SENDRAIL
Physico-Chimie. . . . . AUVERGNAT
Physiologie appliquée et Pharmacologie. . . . . BAISSET
Physique biologique et médicale. . . . . BUGNARD
Propédeutique médicale. . . . GERAUD
Therapeutique. . . . . DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée. . . . . MM. COULOUMA
Pathologie médicale. . . . . LAPORTE (J.)
Bactériologie. . . . . Mme ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie. . . . . LAPORTE (Y.)
Biochimie médicale. . . . . MM. DOUSTE-BLAZY
Physique médicale. . . . . BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique. . . . BOUISSOU
Histologie et Embryologie. . . . PLANEL
Parasitologie. . . . . RUFFIE (J.)
Physiologie. . . . . MONTASTRUC

AGREGES

Pathologie médicale. . . . . MM. MONNIER
RIBAUT
DELAUDE
CALAZEL
Pathologie chirurgicale. . . . ENJALBERT
FICAT
PASQUIE
SOUQUET
Médecine légale . . . . . GREZES-RUEFF
Odontostomatologie . . . . . CADENAT (H.)
Pédiatrie . . . . . BARDIER
Rhumatologie. . . . . RUFFIÉ (R.)

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie . . . . . THOMAS
Ophtalmologie . . . . . DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie . . . CLAUX
Pathologie Chirurgicale . . DAMBRIN
DIEULAFE
Urologie. . . . . LHEZ

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie. . . . . Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle M. BOURBON
Chimie pharmaceutique. . . . BLANC
Histoire Naturelle. . . . . MM. DELAS
Matière Médicale. . . . . VINCENT
Pharmacie chimique pharmacodynamie. . . . . CAUJOLLE
Pharmacie galénique. . . . . STANISLAS

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . M. COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences Naturelles. . . . . Mlle MEYNIER
M. ROUX

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie. . . . . MM. BREUILLAUD
Sciences Physiques. . . . . M. PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal. . . . . M. ROCHE
Secrétaire. . . . . Mme LAFFONT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

JE DÉDIE CE TRAVAIL :

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS ÉRIC

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Qui nous a inspiré et qui a porté un intérêt bienveillant à la réalisation de ce travail.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.

À NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur à la Faculté.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter d'être notre juge.

En témoignage de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNIER

Professeur Agrégé de Pathologie Médicale,
Médecin des Hôpitaux.

Nous lui sommes très reconnaissant d'avoir bien voulu accepter d'être de notre Jury.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUDE

Professeur Agrégé de Pathologie Médicale,
Médecin des Hôpitaux.

Qui a manifesté à notre égard une bienveilluante attention.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueux hommage.

MONSIEUR LE PROFESSEUR POULHÈS

Professeur d'Anatomie Appliquée,
Chirurgien des Hôpitaux.

Qui nous fit l'honneur d'être membre de notre Jury.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueux hommage.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RIBET

Assistant des Hôpitaux.

Qui a bien voulu diriger ce travail.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PLANQUES

Professeur de Médecine Légale et de Médecine du Travail,
Médecin des Hôpitaux.

Qu'itl veuille trouver ici l'expression de notre hommage respectueux pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAOUL BIERER

Pharmacien, Licencié ès Sciences,
Ex-Chef de Travaux à la Faculté de Médecine,
Directeur du Laboratoire du Centre Hospitalier d'Auch.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance pour sa cordiale amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUBARRY

Ancien Externe des Hôpitaux,
Médecin du Centre Hospitalier d'Auch.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour l'intérêt et l'aide précieuse qu'il a eu l'obligeance de nous apporter.

A MADAME ET MONSIEUR GUICHOT

Directeur Général du Centre Thermal des Eaux-Bonnes
et Eaux-Chaudes.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

AUX MÉDECINS
DES CENTRES HOSPITALIERS DE TARBES, D'AUCH
ET DE
L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE DÉPARTEMENTAL
DU GERS

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE TOULOUSE

HISTORIQUE

Les premières études du cancer primitif du foie développé sur cirrhose ont déjà été faites au siècle dernier, et ont suivi la même évolution que les travaux sur le cancer primitif du foie.

En 1812, Bayle et Carol séparent le cancer des autres lésions du foie, et un peu plus tard Monneret distingue les formes primitives et les formes consécutives des cancers du foie.

Virchow aussi, en 1865, distingue les cancers primitifs du foie des tumeurs malignes secondaires.

C'est en France, dans la deuxième moitié du XIX^{e} siècle, que parurent les plus importants travaux :

Kelsch et Kiener, en 1876, et surtout les remarquables travaux de Sabourin en 1881-1888, où cet auteur a très exactement précisé la question du cancer primitif du foie développé sur cirrhose.

« Il s'agit en somme :

1° d'une cirrhose granuleuse ne différant par aucun de ses caractères des cirrhoses alcooliques ordinaires;

2° de tumeur compliquant cette cirrhose. »

Sabourin a mis déjà en évidence la relation du cancer primitif du foie et la cirrhose.

Brissaud (1885), Lancereaux (1886-1891) et surtout Hanot et Gilbert (en 1888), avec leur célèbre mémoire, ont parfaitement décrit le cancer primitif du foie avec cirrhose. Ces auteurs avaient déjà noté la fréquence de cette association et sur les vingt-quatre observations neuf cancers primitifs du foie avec cirrhose ont été retrouvés.

Hanot et Gilbert ont confirmé l'éventualité d'un rapport entre le cancer du foie et la cirrhose.

En 1890, von Hansermann démontre que la proportion des néoplasmes primitifs du foie en Europe est comparativement faible par rapport aux néoplasmes secondaires.

Eggel (1901), Yamagiwa (1911), Goldzicher et Von Brokay fondent les bases de la classification histopathologique moderne qui place l'étude des problèmes du cancer primitif du foie sur des bases plus définies.

Les travaux de Cathala (1921), de Brault et Legry, de Baumgartner et Fiessinger (1935-45) ont éclairci notablement les problèmes des cancers du foie et notamment du cancer primitif du foie développé sur cirrhose.

Une époque nouvelle était ouverte dans l'étude du cancer primitif du foie développé sur cirrhose par la découverte de nombreuses substances chimiques cancérigènes qui provoquent les cancers expérimentaux du foie chez les rats.

Yoshida avec Sasaki, de 1932 à 1935, découvrent et démontrent le pouvoir cancérigène de l'ortho-aminoazobenzol qui provoque les cancers hépatiques chez les rats, soit des Hépatomes, soit des Cholangiomes. Ces tumeurs sont comparables à celles de l'homme.

Kinosita, entre 1937 et 1940, démontre le pouvoir cancérigène du para-diméthylazobenzène (le jaune du beurre).

Cook et ses collaborateurs, en 1940, montrent les propriétés cancérigènes de 2-2-azonaphtalène et du 2-2-diamino 1-1-dinaphtyl.

Wilson, en 1941, démontre l'action cancérigène de l'acétylfluorène.

Kirby, en 1944, découvre le para-amino-azobenzène.

Miller et Baumann, en 1945, le méta-méthyl-para-diméthylaminoazobenzène et le para-monométhylamino-azotoluène, etc...

Les travaux expérimentaux avec ces substances cancérigènes ont montré qu'elles cancérisent le foie en association avec un régime particulier généralement très carencé.

Richir, dans sa publication sur les cancers expérimentaux du foie, a montré qu'il est possible d'obtenir des cancers du foie sans addition de substances cancérigènes, uniquement par des régimes pauvres en protéines, en vitamines B_2 et dépourvus de choline. Ce régime carencé provoque d'abord une stéatose hépatique massive, puis une cirrhose et finalement un cancer du foie.

De nombreux auteurs ont confirmé l'importance du facteur nutritionnel dans l'étiologie des cirrhoses qui constituent un terrain très favorable à la cancérisation du foie, surtout en Afrique où le cancer du foie développé sur cirrhose est extrêmement fréquent.

Les publications de Tannenbaum et Silveston, de Greenstein, de Miller, de Leberton (Sud-Est Asia-

tique, Indes Néerlandaises, A.O.F., Afrique du Sud) ont enrichi l'étude du cancer primitif du foie développé sur la cirrhose.

Les remarquables travaux de l'École de Dakar avec Payet, Camain, Pène et Guérin et les études d'autres auteurs, J. Turiaf, J. Delarue et J.-P. Houssiaux sur le Kwashiorkor, ont apporté des notions modernes surtout dans l'étiologie du cancer primitif du foie développé sur cirrhose.

Des auteurs Américains et de nombreux auteurs Européens étudient encore les problèmes du cancer primitif du foie développé sur cirrhose dans le cadre de problèmes du cancer primitif du foie.

Les auteurs modernes français Fiessinger et Leroux en 1943, Bonfils, Richir et Caron, Ninard (1950) avec son important mémoire, Fauvert, Payet, Benhamou, Orcel, de nombreux autres travaux et publications sur le cancer primitif du foie développé sur cirrhose en ont donné une analyse étiologique, anatomopathologique, clinique et biologique. Ils ont montré que la cirrhose du foie est un terrain remarquablement favorable pour le cancer puisqu'elle évolue vers le cancer, et que dans la plupart des cas les cancers primitifs du foie se développent sur une cirrhose aux dépens des nodules de régénération.

Les rapports de la V[e] réunion plénière des anatomopathologistes de langue française à Strasbourg, en 1956, ont fait la synthèse des données modernes et ont fait la mise au point à peu près complète de nos connaissances actuelles en ce domaine.

OBSERVATIONS

I. Observations personnelles

I. Service de M. le Professeur Gadrat.
Hôpital de Purpan.

Le malade P..., 64 ans, retraité, entré dans le service le 13-5-1960 pour un bilan clinique complet.

Depuis un mois, ce malade présente une asthénie assez marquée avec amaigrissement de plusieurs kg en un mois, un état subfébrile, V.S. accélérée: 1 h, 95; 2 h, 102; grosse prostate, hépatomégalie et tests hépatiques perturbés.

Résultats d'examens dans le service

Rien de particulier dans les antécédents, l'état général est médiocre, la température est autour de 38°C, hépatomégalie très importante, dure, irrégulière, non douloureuse, légère circulation collatérale, varices aux membres inférieurs, grosse prostate, pollakiurie.

Examens biologiques

Le 14-5-1960 :

Sang : Urée : 0,43.
Urines : Albumine : 0,20 g.
T.R. : Gros adénome prostatique.

Le 16-5-1960 :

Bilan hépatique :

Sang :
Bilirubine totale : 14 mg.
Bilirubine directe : 8 mg.
Bilirubine indirecte : 6 mg.

Tests hépatiques :

Réaction de Gros : 1; réaction de Mac-Lagan : 14; Protides : 61 g.

La formule sanguine et la numération globulaire sont normales.

Cholestérol : 1,20 g.
Taux de prothrombine : 81 %.
Phosphatases alcalines : 12 U. Bodansky.
Phosphatases acides : 15 U. Plummel.

Le 30-5-1960 :

On pratique une ponction-biopsie du foie qui montre l'existence de cancer primitif du foie développé sur la cirrhose : Cholangiocarcinome avec cirrhose hépatique.

*
**

II. Service de M. le Professeur Gadrat.

Hôpital de Purpan.

Malade G..., 59 ans, débile mental, pervers, avec une tendance paranoïaque, éthylique.

Entré dans le service le 15-5-1960 pour un syndrome dysentérique avec une altération de l'état général.

A l'examen dans le service

Antécédents personnels : spécificité, éthylisme.

L'état général est altéré, depuis deux mois amaigrissement de 7 kg.

Asthénie, anorexie, diarrhée.

Le foie est petit, pas de grosse rate, œdème des membres inférieurs, dyspnée d'effort, épistaxis abondants répétés depuis deux ans.

Taches purpuriques des membres inférieurs.

Toucher rectal : on note au bout du doigt une masse, mobile, dans la concavité sacrée, qui ne semble pas appartenir à la muqueuse rectale.

La rectoscopie, le transit gastro-œsophagien et le lavement baryté sont négatifs.

Examens biologiques

Le 16-5-1960 :

Sang : Urée : 0,39 g; V.S. : 101, 121.
Protides : 64 g.

Le 19-5-1960 :

Formule, numération globulaire :
Globules rouges : 4 100 000; globules blancs : 3 800.
PN : 46; E : 10; L : 21; M : 6; Mm : 17.
Ponction sternale : Le médullogramme ne montre pas de cellules anormales, B.W. +.
Ponction lombaire :
Liquide céphalorachidien : Cellules : 0,2;
Albumine : 0,20 g.
Réaction du benjoin colloïdal négative.
B.W. négatif.
L'état du malade évolue vers l'aggravation : apparition d'un teint qui devient assez vite bronzé et une ascite libre abondante.

Le 25-5-1960 :

Ponction d'ascite :
Le liquide est séro-fibrineux, la réaction de Rivalta est négative, avec assez nombreux éléments cellulaires :
PN : 5; L : 38; Plasmocytes : 10; cellules endothéliales : 47; pas de cellules néoplasiques.
Le tableau clinique ressemble à une cirrhose pigmentaire.

Le 30-5-1960 :

Le bilan hépatique est très perturbé :
Réaction de Gros : 0,8.
Réaction de Mac-Lagan : 48.
Protides : 59 g.
Bilirubine totale : 22 g.
Bilirubine directe : 8 mg.
Bilirubine indirecte : 14 mg.
Epreuve à la Bromsulfone-Phtaléine (B.S.P.) : 35 % après 45 minutes.
Bilan hémostatique :
Taux de prothrombine : 45 %.
Temps de Howell : 1' 15"; T : 1' 45".
Temps Héparine : 11'; T : 14'.

L'électrophorèse montre une augmentation importante des β, γ, globulines : 59,1 %.

Electrolytes :

Na : 131 mEl.
K : 3,8 mEl.

Le 30-6-1960 :

Ponction d'ascite.
Bilan hépatique :
Réaction de Gros : 0,9.
Réaction de Mac-Lagan : 64.
Réaction Hanger : +++.
Bilirubine totale : 24 mg.
Bilirubine directe : 5 mg.
Bilirubine indirecte : 19 mg.
Protides : 70 g; B.S.P. : 35 %.

Le 7-7-1960 :

Glycémie : 1,10 g.
Taux de prothrombine : 36 %.
Taux d'hémoglobine : 37 %.

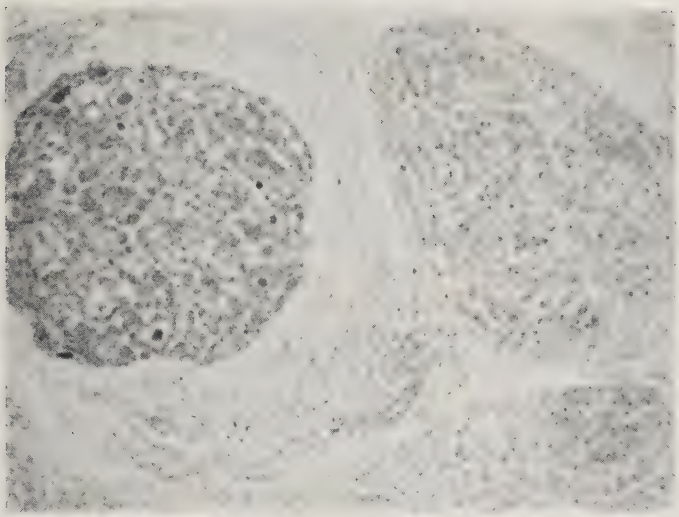
Malgré le traitement, son état s'aggrave de plus en plus et le 13-7-1960 le malade est décédé.

Nécropsie

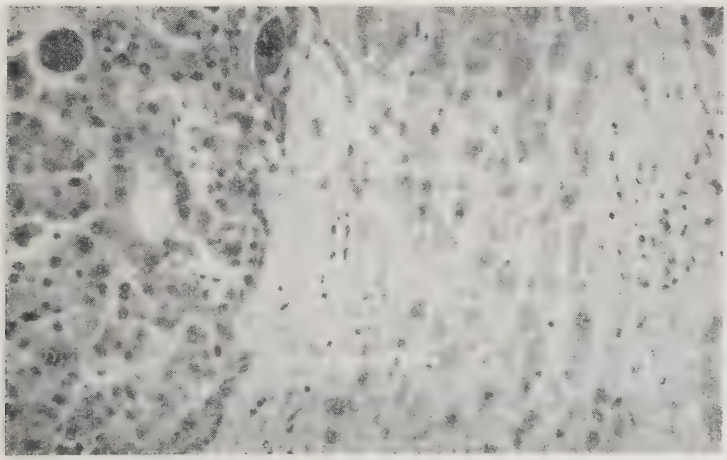
Examen histologique: Le foie présente des lésions diffuses de cirrhose annulaire à grand rayon avec des anneaux fibreux épais fortement infiltrés de cellules rondes. Les nodules parenchymateux présentent une hyperplasie importante, des hépatocytes avec anisocytose et anisochromie. A la cirrhose est associée une surcharge pigmentaire parenchymateuse et kupférienne généralement peu abondante et surtout de topographie très irrégulière, cytosidérose associée à la cirrhose. Dans la partie postérieure le foie présente une masse néoplasique paravertébrale, épithélioma cholangiomateux.

Pas d'infiltration pigmentaire de la muqueuse gastrique ni du myocarde.

*
**



Aspect microscopique (faible grossissement) du cancer primitif du foie. Epithélioma cholangiomateux chez malade G... (nécropsie).



Même aspect microscopique (fort grossissement).

III. Service de M. le Professeur Gadrat.
Hôpital de Purpan.

Malade M..., 60 ans, cafetière, entrée dans le service le 31-5-1960 pour une ascite d'origine indéterminée avec des signes d'imprégnation éthylique.

A l'examen à l'entrée

Antécédents: éthylisme, asthme bronchique, en avril 1960 anorexie, épistaxis, insomnie, changement de caractère, nervosité.

Depuis trois semaines de son hospitalisation: apparition d'une ascite, ponctionnée à répétition.

L'état général est médiocre, dyspnée légère, l'état subfébrile, ascite importante d'origine cirrhotique semble-t-il; gros foie. Paroi abdominale œdématiée, œdèmes des membres inférieurs.

Le 3-6-1960 :

Ponction d'ascite, la réaction de Rivalta est négative, très nombreuses hématies.

Formule : Poly. : 5; lympho. : 77; plasmoc. : 1; cellules endothéliales : 17.

Bilan hépatique : Bilirubine : 8 mg.
Réaction de Mac-Lagan : 35.
Réaction de Gros : 0,7.
Protides : 56 g.
Taux de prothrombine : 50 %.

On recherche la localisation néoplasique.

Examen :

uro-génital : négatif,
broncho-pulmonaire : négatif,
du tube digestif : négatif.

On pratique une nouvelle ponction d'ascite, 5 l. La recherche des cellules caryocinétiques montre la présence des cellules néoplasiques d'origine hépatique.

On pense à une cirrhose avec adéno-cancer du foie.

Formule sanguine et numération globulaire :
Globules rouges : 3 600 000.
Globules blancs : 6 200.
Poly. neutroph. : 67 % ; lympho. : 19 % ; Mono. : 3 %.
Taux d'hémoglobine : 76 %.
Protides : 57 g; Urée : 0,31 g.
Vitesse de sédimentation : 110; 130.

Suivant les résultats d'examen clinique et de laboratoire : présence de cellules néoplasiques d'origine hépatique, on a conclu qu'il s'agit d'un adéno-cancer du foie sur une cirrhose éthylique.

L'état général de la malade s'aggrave de plus en plus avec hyperthermie, subcoma, délire, encombrement pulmonaire et la malade sort du service le 21 juin 1960 en état terminal.

*
**

IV. Service de M. le Professeur Gadrat.

Hôpital de Purpan.

Malade P... entre dans le service le 9-12-1959.

Antécédents : éthylisme, hépatomégalie depuis quelques années.

Depuis quatre mois environ, apparition d'une altération de l'état général avec anorexie, surtout pas d'appétit pour la viande, amaigrissement important, hépatomégalie.

A l'examen

Hépatomégalie très importante, le foie est dur avec deux nodules d'une consistance pierreuse. Ascite minime, légère circulation collatérale.

Le reste de l'examen est négatif.

Résultats d'examens de laboratoire

Le 15-12-1959 :

Sang : Urée : 0,43 g.

Formule et numération globulaires :
Globules rouges : 5 600 000; leucocytes : 8 500.
PN : 64 % ; L : 20 % ; M : 12 %.
Taux d'hémoglobine : 110 % ; V. gl. : 0,97.

Hématocrite : 48 %.
Taux de prothrombine : 63 %.
Temps de Howel : 1' 30"; T : 1' 30".
Temps de Héparine : 8' 30"; T : 8' 30".
V.S. : 84; 90.

Le 16-12-1959 :

Bilan hépatique :
Bilirubine totale : 22,5 mg.
Bilirubine directe : 11 mg.
Bilirubine indirecte : 11,5 mg.

Tests hépatiques :

Réaction de Gros : 1; Réaction de Mac-Lagan : 41,5; Réaction de Hanger : +++.

B.S.P. : 10 %.

Le 18-12-1959 :

Sang : Cholestérol : 1,90 g; Protides : 68 g.

Le 20-12-1959 :

La ponction-biopsie du foie, pratiquée par le Docteur Ribet, objective un remaniement de la structure hépatique par des lésions de cirrhose.

Laparoscopie: aspect de cirrhose hypertrophique banale avec existence d'un aspect nodulaire au niveau du lobe gauche surtout.

On pratique une ponction-biopsie du foie au niveau du lobe gauche, qui montre l'existence d'un épithélioma primitif du foie se développant sur des lésions de cirrhose du type hémochromatose.

L'état général du malade s'aggrave, l'ascite augmente, apparition d'œdème des membres inférieurs, hydrocèle vaginale.

Ponctions répétées d'ascite.

Le 4 février 1960, apparition d'ictère, œdèmes devenus très prononcés, hépatomégalie très considérable, douloureuse, le malade est cachectique, anorexique.

Taux de prothrombine : 32.
Temps de Howell : 2'; T : 1' 30".
Temps de Héparine : 10' 30"; T : 10'.

Le malade quitte le service le 12-2-1960 dans un état grave et pré-mortem.

Le 4-1-1960 :

Examen histologique :

1. Lésion de cirrhose constituée, se caractérisant par la présence de larges bandes de sclérose dissociant en partie le parenchyme hépatique. Au niveau du parenchyme restant, importante pigmentation hémosidérique des cellules épithéliales.

2. Lésions de nature néoplasique représentées par de petits îlots cellulaires mal délimités situés soit dans les travées scléreuses, soit dans l'intérieur des lobules. Les éléments cellulaires qui les constituent sont d'allure indifférenciée et présentent des noyaux souvent atypiques et en mitoses. Au voisinage de ces lésions, présence d'atypies nucléaires dans les cellules épithéliales hépatiques, il s'agit d'un épithélioma primitif du foie se développant sur des lésions de cirrhose de type hémochromatose.

***

V. Service de M. le Professeur Planques.

Hôpital Hôtel-Dieu.

Malade C..., 60 ans, retraité de la S.N.C.F., entré dans le service le 2 mars 1960 pour hépatomégalie, amaigrissement.

Antécédents : éthylisme chronique.

Depuis huit mois environ, amaigrissement de 20 kg, asthénie.

A l'examen : douleur abdominale vague, l'hypocondre droit est douloureux, hépatomégalie, légère ascite, circulation collatérale, léger œdème des chevilles, subictère, l'état général est mauvais.

Le foie est très gros, d'une consistance dure, irrégulière, anorexie, épistaxis.

Examens de laboratoire :

Le 3-3-1960 :

Bilan hépatique :

Réaction de Gros : 1,10.
Réaction de Hanger : +++.
Réaction de Mac-Lagan : 10,5 Un. Mac-Lagan.
Cholestérol : 4 g.
Protides : 65 g.
Bilirubine directe : 16 mg.
Bilirubine indirecte : 11 mg.
Formule et numération globulaire :
Globules rouges : 4 500 000.
Globules blancs : 8 900.
Taux d'hémoglobine : 95 % ; V.G. : 1,05.
PN : 75 % ; E : 1 % ; L : 11 % ; Mm : 7 % ; M : 6 %.
V.S. : 78, 104.
Taux de prothrombine : 100 %.
Urée : 0,60.
Urines : Sels biliaires, négatif; pigments, traces.

Le 8-3-1960 :

Electrophorèse :

Albumine : 37 %.
Globuline α_1 : 3 %,
α_2 : 11 %,
β : 15 %,
γ : 34 %.

Ponction-biopsie du foie : Cholangiome développé sur la cirrhose.

Le 11-3-1960 :

B.S.P. : 15 m - 60 %,
45 m - 55 %.

Le 14-3-1960 :

Galactosurie provoquée :

1er échantillon : 28,6 g/litre,
2e échantillon : 3,60 g/litre,
3e échantillon : 0,
4e échantillon : 0.

Le 31-3-1960 :

Taux de prothrombine : 78 %.

Urée : 0,40 g.

Le 8-4-1960 :

Taux de prothrombine : 65 %.
Tests de tolérance à l'héparine : 2' 15"; 8' 30"; 20'.
Protides totaux : 67 %.

Le 16-4-1960 :

Electrophorèse :

Albumine : 49 %.
Globuline α_1 : 6 %,
α_2 : 7 %,
β : 9 %,
γ : 29 %.

Le 27-4-1960 :

Bilan hépatique :

Réaction de Hanger : +++.
Réaction de Mac-Lagan : 8,6.
Réaction de Gros : 0,92.
Protides : 65 %.
Cholestérol : 3,15 %.

On assiste à une évolution progressivement défavorable de son état avec augmentation des œdèmes des membres inférieurs qui deviennent très volumineux et font évoquer une compression de la veine cave inférieure avec accentuation d'ascite et augmentation monstrueuse du foie et accentuation de la cachexie et des troubles de la coagulation (purpura ecchymotique). Le malade quitte le service le 28 avril 1960 dans un état terminal.

En conclusion : Cholangiome développé sur la cirrhose, chez un éthylique chronique.

Un cas très évident de cancer primitif du foie développé sur une cirrhose a été observé chez une malade éthylique chronique dans le service de médecine à l'Hôpital général d'Auch, depuis décembre 1953.

***

VI. Service du Docteur Dubarry.

Hôpital général d'Auch.

Malade D..., 56 ans, entrée dans le service le 10-2-1960 pour une broncho-alvéolite gauche d'origine grippale.

Antécédents : Alcoolisme chronique.

En décembre 1953, elle avait été hospitalisée pour cirrhose éthylique avec ascite peu abondante, hépatomégalie, pendant un mois.

Le 24-4-1957, la malade a été rehospitalisée pour une rechute de la cirrhose et une ascite importante, hépatomégalie.

Soignée pendant deux mois et demi, elle est guérie et quitte le service le 6-7-1957 en bon état de santé.

La malade revient dans le service le 10-2-1960 pour une broncho-alvéolite grippale, état fébrile.

A l'examen :

La malade est très dyspnéique, considérablement amaigrie. Les plages pulmonaires sont le siège à gauche de râles broncho-alvéolaires, à droite d'une opacité à type pleural.

Le foie est gros, irrégulier, mobile, très ferme, indolore à la pression, non pulsatile, la rate uniquement percutable, il n'y a ni ascite, ni circulation colatérale, ni aucun œdème des membres inférieurs.

La radiographie pulmonaire montre l'existence d'un petit épanchement de la base droite, sans atteinte parenchymateuse sous-jacente.

A la ponction pleurale, le liquide pleural apparaît citrin, contenant 22,50 g d'albumine, 4,50 g de glycose, très peu riche en cellules, les hématies prédominent, absence d'éléments de cellules néoplasiques, inoculation négative, à l'électrophorèse il n'existe pas de divergence dans les alpha 2, gamma globulines avec celle du sang.

Par ailleurs, les tests hépatiques divers apparaissent perturbés, tant les réactions d'hépatose que celle d'inflammation mésenchymateuse.

L'électrophorèse comporte une augmentation des globulines gamma.

La formule sanguine est normale, le culot urinaire est riche en hématies et leucocytes.

Les cuti et intradermo-réactions sont négatives.

L'épanchement pleural vers la mi-mars devient trop abondant et nous oblige à des ponctions répétées entraînant une dyspnée importante.

La recherche d'éléments néoplasiques demeure négative.

C'est à la fin mars 1960 qu'apparaissent une légère circulation collatérale, une lame d'ascite libre à la percussion abdominale en latéro-décubitus, le foie apparaît plus dur, plus irrégulier et augmenté encore de volume, des ecchymoses douvrent les points d'impression, il n'y a pas d'ictère.

La malade accuse des douleurs sourdes au niveau de son hypocondre droit.

L'examen génital montre l'absence de kyste ou de néo susceptible d'expliquer ce syndrome ainsi que l'atteinte cardio-rénale ou la tuberculose des séreuses.

Nous pensons dès lors soit à un cancer secondaire du foie, soit à un adéno-cancer sur cirrhose.

La ponction-biopsie du foie, pratiquée par moi-même, n'a pas permis de prélever de parenchyme hépatique, mais la consistance du foie était très dure et on notait une certaine crépitation quand l'aiguille a percé le tissu hépatique.

L'examen du liquide d'ascite avait préalablement décelé l'existence dans le péritoine de cellules malignes dont la nature permettait d'éliminer un point de départ digestif.

Examens de laboratoire :

Le 14-2-1960 :

Urines : Albumine : 0,45 g; Sucre : 0.

Culot: présence d'hématies et leucocytes, très nombreuses cellules épithéliales.

Le 20-2-1960 :

Analyse du sang :
Urée : 0,35 g.
Glycémie : 0,95.

Cholestérol total : 0,90 %.
Cholestérol estérifié : 0,60 %.
Réaction de Hanger : +++.
Globules rouges : 4 500 000.
Globules blancs : 6 200.
P.N. : 68 %.
Eosinophiles : 1 %.
Lymphocytes : 26 %.
Monocytes : 2 %.
Taux d'hémoglobine : 88 %.
V.G. : 1.

Le 25-2-1960 :

Réaction de Mac-Lagan : 32 U. Verne.
Réaction de Hanger : +.
Réaction de Gros : 1,70.
Protides totaux : 52 g.
Sérine : 21 g.
Globuline : 31 g.
S/G : 0,68.
Electrophorèse :
Albumine : 29,7.
Globuline α_1 : 4,2,
α_2 : 12,6,
β : 8,1,
γ : 45,4.

Le 29-2-1960 :

Examen du liquide pleural :
Albumine : 22,50 g.
Glucose : 4,50 g.
Cytologie : prédominance d'hématies,
pas de cellules néoplasiques.

Le 16-4-1960 :

T.S. : 2' 30". T.C. : 5'.
Taux de prothrombine : 53 %.

Le 1-5-1960 :

Ponction d'ascite :

Cytologie: Lymphocytose discrète de deux à trois éléments par champs, rares leucocytes.

Chimie : Albumine : 10,40 g.

Histologie : La centrifugation du liquide d'ascite et l'examen microscopique permettent de mettre en évidence des cellules néoplasiques. Il est difficile d'affirmer l'origine de celles-ci. Elles ne paraissent pas cependant avoir comme point de départ un épithélioma du tube digestif.

Le 7-5-1960 :

Ponction-biopsie du foie :
Cylindres hématiques sans parenchyme hépatique.

Le 9-5-1960 :

Formule sanguine et numération globulaire :
Globules rouges : 4 800 000.
Globules blancs : 15 100.
PN : 80 % ; L : 16 % ; Mm : 2 % ; M : 2 %.
Taux d'hémoglobine : 90 %.
V.G. : 0,9.

La malade est décédée le 12 mai 1960.

Nécropsie :

L'examen histopathologique du foie montre l'existence d'un hépatome typique avec cellules néoplasiques uni ou plurinuclées. Protoplasme très basophile. Cet hépatome s'accompagne d'une importante cirrhose nodulaire.

*
**

VII. Service de M. le Professeur Gadrat.
Hôpital de Purpan.

Malade P...., 56 ans, entré dans le service le 20-5-1960 pour une ascite et hépatomégalie.

Antécédents : Ictère en 1923. Spécificité régulièrement traitée. Ethylisme chronique de 2 à 3 l par jour.

Depuis un mois environ, le malade présente une asthénie, anorexie et depuis quelques jours une ascite.

A l'examen :

L'état général est touché, amaigrissement important,

hépatomégalie avec gros lobe gauche, ascite, signe du glaçon, circulation collatérale, œdème des membres inférieurs, pas de splénomégalie.

Examens de laboratoire :

Le 21-6-1960 :

Examen du sang :

Urée : 0,43.
Réaction de B.W. : +.
V.S. : 55, 100.
Formule sanguine, numération globulaire :
Globules rouges : 4 500 000.
Globules blancs : 6 200.
PN : 76 % ; E : 2 % ; L : 17 % ; M : 5 %.
Taux d'hémoglobine : 100 % ; V.G. : 1,06 %.
Taux de prothrombine : 70 %.
Urine :
Albumine : 0.
Sels biliaires : +.
Pigments biliaires : +.

Le 23-5-1960 :

Bilan hépatique :

Protides : 67 g.
Réaction de Mac-Lagan : 50.
Réaction de Gros : 1.
Bilirubine totale : 55 mg.
Bilirubine directe : 28 mg.
Bilirubine indirecte : 27 mg.

Le 25-5-1960 :

Apparition d'un ictère net.

Le 30-5-1960 :

On pratique une ponction-biopsie du foie.

Examen histologique : Les lésions sont constituées par des formations trabéculaires ou lobulées faites elles-mêmes par de volumineuses cellules de morphologie proche des hépatocytes. Ces formations sont situées dans un stroma

important, fibreux. Il s'agit d'un épithélioma primitif du foie avec cirrhose.

L'état du malade s'est rapidement aggravé et il est décédé le 6 juin 1960.

⁂

II. Quelques autres observations recueillies dans les littératures

Le Professeur Levrat (M.) avec Brette (R.) et Saint-Cyr (M.) citent un cas bien démonstratif du cancer primitif du foie développé sur une cirrhose guérie, observé depuis le 8 avril 1955 jusqu'au 28 août 1958 à Lyon, publié dans *Arch. Mal. App. dig.*, avril 1959, 41, n° 4, 421-425.

Le malade a été hospitalisé le 8 avril 1955 pour une cirrhose ascitique, d'origine alcoolique, dont les premiers signes sont apparus une semaine auparavant au décours d'une pneumopathie aiguë.

Comme signes cliniques importants: une ascite abondante gêne la palpation du foie et de la rate, œdèmes des membres inférieurs.

Les examens biologiques sont d'emblée perturbés :

V.S. : 60.
Taux de prothrombine : 44 %.
Réaction de Mac-Lagan : 6 U.; de Hanger : +++.
Protéines totales : 57 %; sérine : 20,3; globuline : 36,7; rapport S/G : 0,55.
Cholestérol : 1,35 %.

Sous l'effet du traitement le malade a quitté le service en bon état, considéré comme guéri et a repris ses occupations comme métallurgiste.

Mais, en mars 1957, apparaît une tuméfaction, indolore au palper, et se développe à bas bruit à la hauteur de la IIe côte.

Le 3 avril 1957, le Docteur Arnulf pratique une exploration chirurgicale et l'examen histologique suggère le

diagnostic — hépatome : épithélioma adénoïde trabéculaire d'une formation hépatiforme maligne.

En septembre 1957, le malade revient dans le service du Professeur Levrat avec diagnostic d'hépatome.

La voussure pariétale reste indolore, fluctuante, sans signe d'inflammation.

Elle donne d'emblée l'impression d'une métastase, le foie est augmenté de volume, consistance ferme, de surface irrégulière. La malignité de la néoformation se trouve confirmée par une radiographie: destruction de l'extrémité antérieure de la IIe côte.

L'état général est satisfaisant, l'ascite minime, pas d'œdème périphérique et les épreuves biologiques en pleine évolution du cancer du foie étaient :

V.S. : 10 %.
Taux de prothrombine : 76 %.
Réaction de Mac-Lagan : 3,5 U.
Réaction de Hanger : +.
Protéines totales : 78 %.
Sérine : 45 %.
Globuline : 33 %.
Rapport S/G : 1,4.
Cholestérol : 1,60 %.

Une péritonéoscopie, pratiquée le 21 septembre 1957, montre : ascite minime, le lobe gauche du foie présente l'aspect typique d'une cirrhose de Laennec avec de gros nodules durs, saillant sur un parenchyme atrophique.

Le lobe droit est envahi par la tumeur d'apparence primitive, une rapide aggravation s'amorce en juillet 1958, une abondante ascite se constitue en effet en quelques jours. Pas d'œdème périphérique.

Examens biologiques :

V.S. : 20.
Taux de prothrombine : 64 %.
Réactions de Mac-Lagan : 5,5 U.; de Hanger : +.
Protéines totales : 63 %; sérine : 34 %.
Globuline : 29 %; rapport S/G : 1,17.
Le décès survient le 28 août 1958.

A l'autopsie :

Le foie pèse 1 700 g, on retrouve une cirrhose de Laennec et un cancer multinodulaire intéressant surtout la partie moyenne du lobe droit : épithélioma orthoplasique d'aspect hépato-trabéculaire.

Ce qui rend cette observation intéressante c'est le décalage entre l'évolution de la cirrhose avec ascite guérie, pendant deux ans, et l'apparition secondaire du cancer du foie.

***

Grossiord (A.), Roncayrol (J.), Duperat (B.), Ceccaldi et Meeus-Bith (L.) ont publié un cas assez démonstratif, chez un malade ayant un passé pathologique très chargé, d'apparition du cancer primitif du foie sur cirrhose vingt et un ans après une artériographie au thorotrast.

Le malade a présenté, depuis 1929 jusqu'en 1954, une affection chronique à staphylocoques dorés, à différentes localisations : chorio-rétinite, abcès de la prostate, différentes localisations osseuses avec plusieurs interventions chirurgicales. Et, en 1933, à l'occasion d'une ostéomyélite de l'extrémité inférieure du fémur gauche, lui fut pratiquée une artériographie fémorale à thorotrast.

En 1951, à l'ocasion d'une urographie intraveineuse, on découvre une image d'opacification très extraordinaire du foie et de la rate.

Le foie est de dimensions sensiblement normales, mais opacifié par de nombreux petits nodules très opaques.

La rate est de taille normale, mais plus opaque encore, presque homogène avec un fin granité d'une très grande densité optique aux rayons X.

Dans la région prévertébrale une chaîne de ganglions très opaques.

Le bilan clinique à cette époque n'avait rien d'extraordinaire.

Le malade continue à présenter différents accidents, toujours d'origine staphylococcique, et, en avril 1954, de nouvelles manifestations apparaissent : quelques étoiles

vasculaires sur le nez et les pommettes, épistaxis à répétition. Le foie reste de volume normal.

En août 1954 apparaît une asthénie marquée, amaigrissement, alternance de diarrhée et de constipation, le foie apparaît gros et dur, débordant de trois travers de doigt les fausses côtes.

Le foie augmente de volume, une circulation collatérale s'installe, épistaxis, hémorragies à répétition, puis un léger ictère apparaît.

Le bilan biologique à cette époque donne les résultats suivants :

Urée : 0,40.
Protides: 93 %, dont 43 g d'albumine et 50 g de globuline.
Rapport S/G : 0,84.
Test de Gros : 1,2; thymol : 7,8 U. Mac-Lagan.
Bilirubinémie : 40 %.
Cholestérol total : 1,87 %.
Cholestérol estérifié : 1,0.
Rapport E/T : 0,53.

Après une légère amélioration de l'ictère, l'état général s'aggrave, l'ictère réapparaît, les épistaxis se répètent, l'amaigrissement s'accuse, la température reste basse, une ascite s'installe et augmente peu à peu avec œdème des membres inférieurs. Le foie est très gros, débordant de toute une main le rebord costal, douloureux, avec de gros nodules perceptibles au palper.

Le tableau clinique évolue vers un ictère grave. Hypothermie, agitation, torpeur, hémorragie digestive avec perturbations biologiques importantes :

Hémogramme : G.R. : 3 100 000; G.B. : 21 000.
Protides: 91 g, avec 40 g d'albumine et 51 g de globuline.
Cholestérol total : 1,50 g.
Cholestérol estérifié : 0,55 g.
Rapport : 0,35.
Test de Gros : 0,8.
Test de Mac-Lagan : 10 U.
Taux de prothrombine : 40 %.

La mort survient le 30 novembre 1954, le diagnostic clinique était en faveur d'une néoformation du foie associée à une cirrhose.

A l'autopsie :

Ascite, deux litres environ de liquide citrin, très gros foie, très dur, bosselé, adhérent au côlon transverse.

Le lobe droit en grande partie est formé par un tissu, jaune clair ou blanchâtre, très dur à la coupe, tissu néoplasique.

Le lobe gauche est formé de tissu hépatique rougeâtre foncé, d'aspect cirrhotique, semé d'îlots de toutes tailles, depuis celle d'un pois jusqu'à celle d'un œuf, avec l'aspect de même masse qui occupe le lobe droit, en surface ces nodules donnent l'aspect de taches de bougie.

L'examen minutieux n'a pas relevé l'existence de foyer cancéreux dans les autres organes.

A l'examen histologique :

Cirrhose interstitielle diffuse sans disposition annulaire avec hypergénèse du collagène.

Des dépôts abondants de thorotrast se présentent sous l'aspect habituel de fine grenaille noirâtre qui prédominent dans le système kupférien et en pleine sclérose. L'épithéliome nodulaire primitif du foie développé sur une sorte de cirrhose expérimentale. Donc apparition d'un cancer primitif du foie sur une cirrhose chez un sujet ayant eu vingt et un ans auparavant une artériographie au thorotrast, et qui pendant cette période a présenté une infection chronique à staphylocoque doré à multiples localisations.

*
**

Les Professeurs Guichard (A.) et Tomasi ont publié, en 1958, dans le Journal de Médecine de Lyon, une observation :

Cancer primitif du foie avec cirrhose et hémochromatose chez un teinturier, éthylique chronique.

Le malade B..., 69 ans, teinturier, soigné dans le service du Professeur Guichard, à l'Hôpital « Hôtel-Dieu », Lyon.

Dans ses antécédents, on relève un alcoolisme chronique important et très accentué.

Une épidermite très accentuée des mains et du visage

suintante, et par places, plus ou moins eczématisée depuis trente ans.

L'affection actuelle remonte à un an environ, manifestée par des troubles digestifs, un amaigrissement de 15 kg, des cauchemars nocturnes, épistaxis, hématémèses et depuis deux mois sont apparus des dérobements des jambes.

A l'examen dans le service on trouve l'existence d'une cirrhose du foie, avec ascite, circulation collatérale, gros foie perçu au glaçon, varicosités des pommettes, taches rubis disséminées. Réflexes rotuliens et achilléens normaux, sans polynévrite. Pas de pigmentation, ni sucre, ni albumine dans les urines.

La température est à 36°C.

Décès dans la cachexie et hypothermie terminale après quinze jours de séjour dans le service.

L'autopsie a montré une abondante ascite sérofibrineuse, 5 l.; une grosse rate de 300 g avec périsplénite.

Le foie présente un aspect mixte de cancer et de cirrhose de Laënnec: il y a de gros nodules cancéreux, volumineux, type marron crû, des aspects typiques de « foie clouté » de Laënnec et l'on note tous les intermédiaires entre les grains cirrhotiques et les nodules jaune d'or néoplasiques.

Examen histologique : cirrhose annulaire pigmentaire avec adéno-cancer de type hépatome malin, l'hémosidérine infiltre le tissu cirrhotique et son stroma, mais respecte le néoplasme et son stroma.

Thèse de Jakubowicz. Considérations anatomo-cliniques à propos de 28 cancers primitifs du foie, 1959.

Dans sa thèse, Jakubowicz, sur 28 cancers primitifs du foie, a trouvé 9 cancers primitifs du foie développés sur une cirrhose, soit 32 %.

Parmi ces 9 cancers, 6 étaient hépatomes et 3 étaient hépato-cholangiomes, et 5 malades parmi eux ont présenté une cirrhose d'origine éthylique.

Et beaucoup d'autres observations sur le cancer primitif du foie développé sur cirrhose ont été publiés par différents auteurs.

Par exemple :

Lunzenauer (K.) a publié, en 1955, des observations faites sur un matériel de 26 515 autopsies exécutées entre 1920 et 1954.

Jhaveri (S.), en 1959, a publié un cas de cirrhose et de cancer primitif du foie associés à une intoxication arsenicale professionnelle chronique.

Steiner (P.) a publié en 1959 des observations sur les cirrhoses et les cancers primitifs du foie à Dakar, etc...

ÉTIOLOGIE

Les problèmes d'étiologie du cancer primitif du foie ne sont pas encore bien élucidés.

La cirrhose favorise-t-elle l'apparition du cancer primitif du foie ?

Depuis les travaux expérimentaux de YAMAGIWA, YOSHIDA, SOSAKI, puis de HAREL, GUÉRIN et du TUBIANA, le cancer primitif du foie provoqué par des substances cancérigènes, apparaît toujours sur une cirrhose.

En pathologie humaine ce fait était confirmé par les études de GROSSIORD (A.), ROUCAYROL (J.), DUPERRAT (B.), CECCALDI (P.), MEEUS-BITH (L.), de JHAVERI (S.) et de beaucoup d'autres auteurs.

Les travaux de WEGELIN, EGGEL, FIESSINGER et LEROUX, BERMAN, NINARD, ORCEL, FAUVERT, BENHAMOU, PAYET, CAMAIN, PÈNE et de beaucoup d'autres auteurs, montrent que la cirrhose précède toujours le cancer et prédispose à son apparition.

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Les études de BERMAN, NINARD, PAYET et son école de Dakar, sur l'étiologie du cancer primitif du foie chez

les africains, montrent que dans un grand nombre de cas les cirrhoses ont été précédées du syndrome de malnutrition ou kwashiorkor caractérisé par une mésenchymatose due à un manque de protéines animales, de facteurs lipotropes, à un déficit en choline et en complexes vitaminés B.

Cette mésenchymatose, sous l'influence d'une toxi-infection soit microbienne, virale ou parasitaire à évolutions subaiguë ou chronique, ou sous l'influence prolongée de certains facteurs nocifs, aboutit à une cirrhose. Cette cirrhose particulière de l'Africain est bien supportée, a une évolution lente et les auteurs admettent qu'au bout d'une période de maturation de dix à vingt ans elle se cancérise à partir des nodules de régénération.

En Afrique du Sud, les travaux de Berman, Plazy, Damany, Eisenbeth, Caroli, Hewitt, Gillman montrent que le facteur essentiel des cirrhoses qui se cancérisent le plus souvent est une atteinte hépatique infectieuse, virale - Bergeret, Roulet. Ensuite les cirrhoses d'origines différentes : toxi-infectieuses, parasitaires, paludéennes, etc...

D'après Brocq, Trowell, il n'y a guère de foie africain adulte qui ne soit cirrhotique ou fibreux à quelque degré, au moins à l'examen microscopique. Comme nous avons vu que la fréquence du cancer primitif du foie développé sur la cirrhose dans toute l'Afrique et en Extrême-Orient oscille entre 60 et 100 %, l'importance des cirrhoses dans l'étiologie du cancer primitif du foie en Afrique est dominante.

Delarue, Blanchon ont souligné l'extraordinaire fréquence du cancer primitif du foie chez les sujets de

la race noire en Afrique et le rôle pathogène des cirrhoses nutritionnelle, parasitaire, toxi-infectieuse, etc...

JAFFE estime que le cancer primitif du foie et la cirrhose sont associés dans 90 % des cas.

Pour le cancer primitif du foie développé sur cirrhose, il y a un parallélisme assez strict avec la répartition géographique des cirrhoses. Les régions du globe où existe une forte proportion de cirrhoses comme en Afrique Noire, aux Indes, en Chine, en Indonésie, en Malaisie, au Japon, etc.... sont celles où le cancer primitif du foie est le plus fréquent et où il représente jusqu'à 75 % de tous les néoplasmes. En Amérique et en Europe, il est moins fréquent, mais cependant plus fréquent (2,5 %) qu'autrefois. En France, il est un peu plus fréquent (6,4 %) qu'en Amérique ou que dans les autres pays d'Europe.

Le cancer primitif du foie développé sur la cirrhose en Afrique est l'apanage des populations restées fidèles aux normes de la vie traditionnelle africaine et il est exceptionnel chez l'africain évolué, urbanisé.

Aux Etats-Unis, le cancer primitif du foie est aussi rare chez le noir américain que chez l'américain de race blanche.

En France, l'étiologie du cancer primitif du foie est dominée par les cirrhoses éthyliques (FAUVERT en particulier).

D'après PAYET, 8 % de cancers primitifs du foie évoluent en dehors de toute cirrhose et se localisent initialement aux régions péri ou paraportales.

Nature des cirrhoses en cause

D'après les récents travaux des différents auteurs, le cancer primitif du foie se développe sur une cirrhose d'étiologie différente.

Mac Donald a montré que la fréquence du cancer primitif du foie dans les différents types de cirrhose est la suivante :

dans la cirrhose méta-ictérique, elle est de 13,1 %;
dans l'hémochromatose, 7,7 %;
dans la cirrhose nutritionnelle, 2,4 %;
dans les cirrhoses indéterminées, 2,1 %;
dans la cirrhose biliaire, 2,1 %.

D'après Benhamou et Fauvert, dans la cirrhose éthylique, en France, elle est de 6,4 % et la fréquence du cancer primitif du foie chez les non-cirrhotiques est de 0,47 %.

La forte proportion de cancers dans les cirrhoses méta-ictériques avait été signalée par divers auteurs. Lynch, Walsne, Wolff.

La fréquence actuelle des cirrhoses méta-ictériques expliquerait en partie, d'après Mac Donald, l'augmentation actuelle de la fréquence du cancer primitif du foie.

D'après Mac Donald, sur 222 cirrhoses méta-ictériques, il y avait 29 cancers primitifs du foie, soit 13,1 %.

L'importance de l'hémochromatose dans l'étiologie du cancer primitif du foie a été soulignée par Berk, Lieber, Warren, Drake.

L'évolution assez rapide des cirrhoses éthyliques

n'aboutit pas toujours à la dégénérescence cancéreuse et le pourcentage des cirrhoses se compliquant de cancer peut être estimé à 6,4 %.

Sur 100 cirrhoses éthyliques, Plauchu a trouvé 2.8 % de cancers primitifs du foie.

L'extrême fréquence de la cirrhose alcoolique et en plus les cirrhoses d'autres origines explique sans aucun doute la fréquence relativement élevée du cancer primitif du foie développé sur la cirrhose en France par rapport aux autres pays d'Europe et d'Amérique.

La fréquence de l'association cirrhose-cancer est très variable, puisqu'elle oscille entre 20 et 100 %. Cette association est beaucoup plus fréquente dans les hépatomes, où les chiffres sont de 58 à 100 %.

Dans les cholangiomes, elle oscille de 0 à 62 % suivant les auteurs, dans les hépato-cholangiomes 10 %.

Sur l'étude de 54 cirrhoses du foie, d'étiologie différente, Kohn a trouvé 10 % de cirrhoses cancérisées.

Les études de Fauvert et Benhamou de 31 cancers primitifs du foie ont montré 22 cancers primitifs du foie développés sur cirrhose : soit 71 %, dont 21 hépatomes et un cholangiome.

Parmi 22 cas, il y avait 20 hommes, soit 91 % et deux femmes, soit 9 %.

Cette différence s'explique par la fréquence plus grande de la dégénérescence maligne des cirrhoses masculines. Ninard a démontré que chez les animaux, la prédominance de l'hépatome chez les mâles est comparable à celle observée dans l'espèce humaine.

Facteurs cancérigènes

Richir et de nombreux autres auteurs citent les différents corps cancérigènes de la série aromatique. Certains ont une action cancérigène générale; d'autres, les plus intéressants, ne sont cancérigènes que pour le foie.

Lacassagne et Joliot, en 1944, ont obtenu un carcinome hépatique neuf mois après avoir soumis un rat à un bombardement neutronique intense.

Plus récemment, Harel, Guérin et Tubiana ont montré que l'or colloïdal radioactif pouvait, injecté dans la cavité péritonéale, faire apparaître des cholangiomes, etc...

Il y a aussi des produits, comme le thorotrast et beaucoup d'autres, susceptibles de provoquer le cancer du foie.

C'est un fait important que, quel que soit le corps en cause, le plus souvent il ne cancérise le foie qu'associé à un régime particulier, généralement très carencé en protides, vitamines B_2, choline, méthionine, etc...

Le fait que les facteurs étiologiques du cancer primitif du foie, quelle que soit leur nature, provoquent d'abord la cirrhose qui, à un certain moment de son évolution, dégénère en cancer du foie, présente une importance capitale.

D'après Orcel, la cirrhose ne dégénère en cancer qu'après deux ans d'évolution.

Le faible pourcentage de cancérisation des cirrhoses s'explique par le fait qu'il n'y a pas beaucoup de cirrhoses qui évoluent au-dessus de deux ans.

Eisenbeth a montré que la fréquence globale du cancer primitif du foie est en rapport direct avec la gravité de la cirrhose au quatrième mois.

La précocité d'apparition du cancer primitif du foie est liée à la précocité de la cirrhose.

Donc comme nous avons vu que les facteurs étiologiques du cancer primitif du foie sont assez nombreux et différents et ne jouent pas le même rôle dans tous les pays et qu'ils provoquent avant tout la cirrhose du foie qui évolue soit vers la mort, soit vers le cancer du foie.

La fréquence d'une étape intermédiaire de cirrhose est donc indiscutable (Opie, Delarue).

Facteurs favorisants

A noter quelques facteurs favorisants du cancer primitif du foie :

1. *L'âge*

D'après les travaux de Plauchu, Girard, Feroldi, l'âge moyen pour le cancer primitif du foie développé sur la cirrhose en Europe est environ de 60 ans. Sur 28 cancers primitifs du foie, ils ont trouvé 9 cancers primitifs du foie développés sur cirrhose.

En Afrique, il est très bas, autour de 35 ans.

2. *Le sexe*

Les travaux de Plauchu, Girard, Feroldi montrent que le cancer primitif du foie développé sur la cirrhose est quatre fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

Cette prédominance masculine est notée par tous les auteurs.

Donc il existe des cirrhoses africaines d'origine très différente. Ces cirrhoses dominent l'étiologie du cancer primitif du foie très fréquent chez les africains ou chez les sujets d'Extrême-Orient.

La prédominance géographique, nutritionnelle, toxi-infectieuse des cirrhoses dans l'étiologie du cancer primitif du foie est caractéristique pour les régions intertropicales.

En France, l'étiologie du cancer primitif du foie développé sur la cirrhose est dominée par les différentes cirrhoses, mais surtout par des cirrhoses d'origine éthylique.

RELATIONS ENTRE LA CIRRHOSE ET LE CANCER PRIMITIF DU FOIE

Leur fréquence, les théories pathogéniques

Les travaux de Sabourin, de Hanot et Gilbert ont établi déjà qu'il existe une relation remarquable entre la cirrhose et le cancer primitif du foie et que souvent la cirrhose précède le cancer.

Depuis, de très nombreuses études et des publications ont été faites à ce sujet et les auteurs: Brissaud, Wegelin, Yamagiwa, Eggel, Goldzieher et Von Bokay, Menetrier, Fiessinger et Leroux, Berman, Ninard, ont confirmé ces relations entre la cirrhose et le cancer primitif du foie.

De très nombreux et importants travaux des auteurs modernes français sur le cancer primitif du foie développé sur cirrhose ont éclairci certains problèmes.

Rappelons d'abord les statistiques de plusieurs auteurs dans différents pays. Elles souligneront la fréquence de l'association cirrhose-cancer primitif du foie (tableaux I et II).

L'épithélioma primitif du foie est 14 fois plus fréquent chez les cirrhotiques. La cirrhose accompagne le cancer dans 92 % des cas environ.

Il existe aussi un parallélisme frappant entre la fréquence de la cirrhose et celle du cancer, non seulement dans l'espace, mais dans le temps.

En France, après la guerre, parallèlement à l'augmentation de la fréquence des cirrhoses éthyliques, on pouvait remarquer l'augmentation simultanée des cancers primitifs du foie. La fréquence suit grossièrement la proportion des cirrhoses autopsiées.

Une statistique de ZEITLHOFER montre nettement que la fréquence du cancer primitif au cours des cirrhoses a considérablement augmenté depuis le début du siècle.

Entre 1900 et 1912, la fréquence du cancer primitif du foie au cours des cirrhoses a été de 3,04 %; entre 1929 et 1932, 4,44 % et entre 1938 et 1950, elle a été de 11,86 %.

Cette augmentation du cancer primitif du foie au cours des cirrhoses s'explique par l'augmentation de l'âge des cirrhotiques et probablement par l'augmentation de la fréquence de dégénérescence maligne. Ce sont les cirrhoses qui, sous l'influence de traitements modernes, comportent une évolution prolongée et qui paraissent longtemps les moins sévères, et qui ont le plus de chances de se compliquer de cancer primitif.

Tableau I

Fréquence
de l'association cirrhose-cancer primitif du foie

AUTEURS	NOMBRE TOTAL DE CANCERS PRIMITIFS DU FOIE	NOMBRE DE CANCERS DU FOIE AVEC CIRRHOSE	FRÉQUENCE EN %
Berman (Afrique Noire) . . .	75	75	100 %
Payet, Camain et Pene (A.O.F.)	200	184	92 %
Edmondson et Steiner (U.S.A.)	64	58	89 %
Mac Donald (U.S.A.)	108	82	76 %
Coers et Drochmans (Belgique)	22	14	64 %
Parker (Angleterre)	53	30	57 %
Schupbach et Chappell (U.S.A.)	14	8	57 %
Hoyne, Kernohan (U.S.A.)	31	17	55 %
Overton, Van Kaden Liversay (U.S.A.)	59	32	54 %
Sandford (U.S.A.)	38	20	53 %
Coleman, Haynes, Phillips (U.S.A.)	23	7	30 %
Richir, Bonfils, Sors, Caron (France)	11	3	27 %
Blatchford (U.S.A.)	16	3	19 %
R. Fauvert et J.-P. Benhamou (France)	25	19	76 %

Les considérables travaux modernes des auteurs français ont déterminé :

— la coexistence très fréquente de ces deux affections, qui ne peut être considérée comme le résultat d'une coïncidence;

— les relations étroites, absolument indiscutables, existant entre la cirrhose et le cancer primitif du foie;

— le rôle important joué par la cirrhose dans l'étiologie du cancer primitif du foie, qui est plus fréquent qu'on ne le pense actuellement.

(Ecole de Dakar, PAYET, CAMAIN et ses collaborateurs, ORCEL, BONFILS, RICHIR, etc...)

TABLEAU II

Fréquence du cancer primitif du foie au cours des cirrhoses

AUTEURS	NOMBRE DE CIRRHOSES AUTOPSIÉES	NOMBRE DE CANCERS PRIMITIFS DU FOIE	FRÉQUENCE EN %
MALLORY (U.S.A.) (1897 à 1932)	549	12	2,2
ZEITLHOFER (Autriche) (1910 à 1912)	296	9	3,0
BERK, LIEBER (U.S.A.) (1910 à 1940)	950	32	3,4
STEWART (Angleterre) (1910 à 1931)	264	9	3,4
MAC DONALD (U.S.A.) (1917 à 1954)	2 402	82	3,4
COUNSELLER, MAC IDOE (1914 à 1925)	127	5	3,9
ZEITLHOFER (Autriche) (1920 à 1932)	337	15	4,4
FIESSINGER, LEROUX, LAMOTHE (France) (1941 à 1942)	47	3	6,4
ZEITLHOFER (Autriche) (1938 à 1950)	295	35	11,9
HED (Suède) (1947 à 1956)	113	16	14,2
PARKER (Angleterre) (1919 à 1955)	184	30	16,3
R. FAUVERT et J.-P. BENHAMOU (France) (1947 à 1958)	361	22	6,1

Ils affirment aussi que la dégénérescence maligne au cours de cirrhoses est plus fréquente actuellement qu'autrefois.

Les problèmes de relations entre la cirrhose et le cancer primitif du foie, d'après les auteurs modernes, se présentent en trois théories :

1. La cirrhose se développe secondairement au cancer primitif du foie par un processus réactionnel péri ou paranéoplasique (Kelsch, Kiener, Hanot et Gilbert, Richir, Bonfils, Sors et M^me^ Caron).

2. D'après Ficher, la cirrhose et le cancer primitif du foie ont les mêmes facteurs déterminants.

3. La cirrhose précède le cancer et prédispose à son développement.

Comme les auteurs classiques, Fiessinger et Leroux, Justin-Besançon, Berman, etc..., ont affirmé la précession de la cirrhose sur le cancer primitif du foie. D'après Bergeret, l'association de la cirrhose du foie avec le cancer est la règle.

Cette association cancer-cirrhose du foie est différemment interprétée par certains auteurs.

Les considérations de Bonfils, Richir et d'autres auteurs qui admettent que la cirrhose du foie se développe secondairement au cancer et des auteurs qui considèrent la cirrhose comme un processus concomittant du cancer ne trouvent plus des bases réelles.

Turiaf, Delarue, Blanchon et Payet, Berman et beaucoup d'autres auteurs ont parfaitement montré l'extraordinaire fréquence du cancer primitif du foie

développé sur une cirrhose en Afrique et le rôle pathogène de la cirrhose.

Beaucoup d'auteurs français ont fait des études extrêmement précieuses sur les problèmes du cancer primitif du foie développé sur cirrhose et leurs relations avec la cirrhose en Afrique où la coexistence et la fréquence de ces deux affections sont très élevées, et en France métropolitaine.

D'après J. Turiaf, J. Delarue et Blanchon, la fréquence, dans la population autochtone de l'Afrique noire, de cancers primitifs du foie est très grande, notamment de l'adéno-cancer avec cirrhose.

Jonchère estime que l'adéno-cancer du foie est toujours greffé sur une cirrhose plus ou moins ancienne avec réaction hyperplasique adénomateuse du parenchyme glandulaire.

La coexistence très fréquente de ces deux affections dans une zone bien précise ne peut être considérée comme le résultat de coïncidences.

Le cancer primitif du foie développé sur cirrhose en Afrique est l'apanage de la race noire.

Lorsque l'on étudie le cancer primitif du foie si fréquent chez les africains on est frappé par le fait que presque la totalité des épithéliomes hépato-cellulaires et cholangio-cellulaires se développent sur des foies de cirrhose, chez les individus entre 25 et 45 ans, avec un maximum de fréquence vers 35 ans, plus souvent chez les hommes que chez les femmes.

Chez l'Africain, le plus souvent on rencontre dans la genèse des épithéliomas primitifs du foie les types de cirrhose suivants :

1° type de cirrhose d'origine nutritionnelle;

2° type de cirrhose post-nécrotique d'origine virale:

3° type de cirrhose toxi-infectieuse parasitaire, etc...

En Afrique du Sud, d'après Bergman et J. et T. Gillinan, la cirrhose dite nutritionnelle perdrait du terrain au profit de la cirrhose post-nécrotique d'origine virale.

Payet et son école distingue deux groupes des cirrhoses du foie :

1° cirrhoses qui dégénèrent en cancer primitif du foie;

2° cirrhoses qui ne dégénèrent pas en cancer primitif du foie.

C'est-à-dire que chez le noir Musulman, non buveur d'alcool, les processus cirrhogènes peuvent être ramenés à deux types essentiels :

— l'un, à petits nodules avec dissection littérale du parenchyme hépatique, se terminant souvent par un épisode de nécrose aiguë;

— l'autre, plus fréquent, à grands nodules représentant le terrain électif du développement de l'épithélioma primitif du foie. Dans ce type de cirrhose, si l'architecture lobulaire est souvent bouleversée à l'intérieur même des grands nodules parenchymateux, l'agencement des cellules hépatiques en travées de Remak est conservé.

Dans les nodules cirrhotiques les cellules hépatiques présentent dans leur ensemble une activation de leur métabolisme; en grande partie elles sont hypertrophiées, leur charge glycogénique est conservée, leur chondriome est abondant, mais leur cytoplasme est souvent surchargé en pigments biliaires, la stéatose est peu courante.

Les noyaux dans les cellules hépatiques hypertrophiées sont volumineux, hyperchromatiques, nucléolés, lobés et parfois avec trois ou quatre noyaux (cirrhose en voie d'épithélisation).

Ces cellules sont chargées de pigments biliaires beaucoup plus que les cellules avoisinantes à noyaux normaux.

La cirrhose africaine est caractérisée aussi par un infiltrat inflammatoire lympho-hystio-plasmocytaire, des travées fibreuses et un morcellement des nodules par des poussées inflammatoires répétées, bien décrites par Roulet.

Dans un même foie de cirrhose se trouvent des nodules ayant chacun une morphologie propre. Un nodule contient exclusivement des cellules presque normales, le voisin des cellules clarifiées ou des éléments stéatosiques, l'autre des cellules à noyaux vacuolisés ou des cellules pré-épithéliomateuses, ou des cellules nécrosées.

Ces images font songer à une autonomie fonctionnelle de ces nodules de cirrhose qui témoignent chacun de métabolismes différents.

La cirrhose inflammatoire à grands nodules de l'Africain avec intégrité ou hyperactivité de la cellule hépatique a tendance à l'évolution épithéliomateuse. Cette cirrhose cliniquement est bien tolérée jusqu'au jour où brutalement elle s'épithéliomatise.

La cancérisation de la cirrhose se fait sans ou avec métaplasie et se fait à partir d'un ou plusieurs nodules de cirrhose: dans d'autres formes, de type tumoral isolé, la cancérisation à foyer unique est vraisemblable.

La localisation de l'apparition des images épithéliomateuses à un nombre restreint de nodules serait explicable

par l'indépendance fonctionnelle de ces nodules et par les divergences qui existent dans leurs métabolismes respectifs.

Quelques aspects histologiques se retrouvent régulièrement dans les cirrhoses africaines qui représentent le terrain électif de développement de l'épithélioma hépatique (PAYET).

Ce sont :

a) la présence d'infiltrat inflammatoire;

b) l'existence de territoires glandulaires assez étendus pour conserver une valeur fonctionnelle et susceptibles de témoigner des métabolismes différents;

c) l'absence de stéatose;

d) la perturbation du métabolisme biliaire avec surcharge biliaire des cellules hépatiques, qui peuvent alors présenter des atypies nucléaires d'ordre pré-épithélioma-teux, ces modifications coexistent ou non avec des images de métaplasie canalaire.

La constance de la surcharge biliaire des cellules présentant des atypies nucléaires est évidente. les cellules voisines avec aspect histologique normal ne contiennent pas de pigment. La présence de ce pigment n'est d'ailleurs vraisemblablement que le reflet d'un stockage des autres produits du métabolisme biliaire, sels biliaires et cholestérol. En effet. le rôle de la cellule hépatique dans l'élaboration des sels biliaires est actuellement démontré.

On peut admettre qu'il y a une action stimulante sur le noyau des produits intervenant dans le métabolisme biliaire et plus spécialement du rôle éventuel des sels biliaires et du cholestérol dont la proche parenté avec

les hydrocarbures cancérigènes est bien connue, d'autant plus que dans les ictères hémolytiques où seules les perturbations du métabolisme pigmentaire sont en jeu, les mêmes atypies nucléaires ne se retrouvent pas.

Si on confronte ces faits, avec ceux observés dans le cancer hépatique expérimental du rat, on retrouve chez l'animal les mêmes perturbations du métabolisme biliaire par obstruction, dont témoigne la métaplasie canalaire de la cellule hépatique: stade initial de la cancérisation,

A l'origine de l'épithélioma primitif du foie au cours de cirrhoses se trouve un certain nombre de facteurs irritatifs de la cellule hépatique parmi lesquels la surcharge en produits d'origine biliaire paraît importante.

Ce groupe des cirrhoses qui dégénèrent en cancer primitif du foie rassemble les cirrhoses toxiques, infectieuses, nutritionnelles, virales, etc...

Les cirrhoses qui ne dégénèrent pas en cancer primitif du foie ne sont pas à proprement parler des cirrhoses, mais sont plutôt des hépatites mésenchymateuses, sclérogènes, qui n'aboutiront que lentement à la constitution d'une cirrhose vraie ou qui pourront même ne jamais y aboutir si les conditions de vie du sujet s'améliorent, ou s'il est soustrait aux sollicitations permanentes entretenant son système réticulo-endothélial spléno-hépatique dans un état réactionnel perpétuel.

Ce groupe de cirrhoses rassemble les cirrhoses parasitaires, palustres, bilharziennes, mésenchymatose du kwashiorkor, etc...

On pense que la cirrhose à grands nodules qui est plus réactionnelle et qui présente presque constamment mais pas toujours le stade initial du démembrement hépatique

des cirrhoses avec altérations cellulaires prédominantes, constitue un terrain plus favorable à la cancérisation. D'après Payet, toutes les cirrhoses, quelle que soit l'étiologie, vont passer par deux phases :

1° une première phase réactionnelle avec gros foie et grosse rate;

2° une phase de cirrhose confirmée.

C'est dans la période de passage entre ces deux phases que semble se situer le point critique d'apparition du cancer. Ce point critique dépend certainement de nombreux facteurs individuels.

Rien dans l'exploration fonctionnelle du foie ou dans les examens anatomiques en série n'a jusqu'à ce jour permis de saisir cet important virage.

Mais la raison de la cancérisation, le moment où elle se produit, sont restés parfaitement inconnus.

Beaucoup d'auteurs ont obtenu expérimentalement des cirrhoses du foie chez le rat soumis à des régimes carencés en protides et en vitamines à l'aide de certaines substances chimiques, par exemple : jaune de beurre, O. aminoazobenzol, P. dimethylazobenzène, benzanthracène, dérivé méthylé du cholanthrène, acéthylfluorène, 2-anthramine, sels de selenium (Yoshida, Kinosita, Kirby, Milter et Baumann, White, Strong, Wilson, etc...).

Par les procédés physiques, Lacassagne et Joliot ont obtenu un carcinome du foie.

Harel, Guérin et Tubiana ont obtenu des cholangiomes par l'or colloïdal radioactif.

Copeland et ses collaborateurs ont obtenu des cancers

du foie sans addition de substances cancérigènes, par des régimes pauvres en protéines, en vitamines B_2 et dépourvus de choline; après un stade de statose hépatique massive, on voit apparaître sur un fonds de cirrhose des noyaux cancéreux.

L'analogie est évidente avec la pathologie humaine, puisque classiquement le cancer se développe à partir des nodules hyperplasiques des cirrhoses. Ils fournissent à l'hypothèse de l'étiologie nutritionnelle de l'adénocancer avec cirrhose observé chez des nègres africains des arguments importants.

D'après Orcel et ses collaborateurs — École de Paris —, le rapport entre cirrhose et épithélioma primitif du foie est le suivant :

Les phénomènes d'hépatite scléreuse associés aux épithéliomes primitifs du foie sont divers.

Dans un premier groupe de faits, l'hépatite scléreuse et réactionnelle est systématisée et débute à la région périportale, elle est intimement liée à l'évolution du processus néoplasique.

Dans un second groupe de faits, la cirrhose réalise un remaniement architectural complet et diffus du parenchyme hépatique, elle existe dans 70 à 80 % des cancers primitifs du foie développés sur cirrhose et plus fréquemment dans l'hépatome (80 à 100 %) que dans le cholangiome (50 %) des cas.

Elle présente des aspects divers avec prédominance des formes macro-nodulaires à faible densité scléreuse, parfois avec hémochromatose (40 %).

La cirrhose diffuse paraît précéder le cancer plus souvent, surtout dans les régions du globe où elle touche

les jeunes gens (Afrique, Indonésie) et la précocité du cancer primitif du foie développé sur la cirrhose est remarquable à l'âge de 20 à 40 ans.

La cirrhose subit des remaniements secondaires à type de sclérose avec involution parenchymateuse au contact des foyers néoplasiques.

Peu à peu les plages cancéreuses refoulent en grossissant le parenchyme fibrosé et les anneaux scléreux qui finissent par les encapsuler répondent en réalité à des territoires parenchymateux cirrhotiques complètement involués.

Le cancer primitif du foie apparaît et se modèle sur le foie en fonction de la cirrhose qu'il s'agisse d'un hépatome ou d'un cholangiome malin.

Dans certains cas on a vraiment l'impression que le nodule de régénération cirrhotique se transforme d'emblée en foyer épithéliomateux à la périphérie duquel toutes les transitions existent. entre les travées cancéreuses et non cancéreuses. Ailleurs on observe des formations intermédiaires. adénomes plus ou moins atypiques entre les simples nodules de régénération et les foyers épithéliomateux les plus évidents. il en résulte un polymorphisme extrême.

La monstruosité cellulaire des hépatomes doit faire formuler les plus expresses réserves quant à la valeur biologique de ce mode d'appréciation de la malignité qui doit être pour une très grande part sous la dépendance de facteurs biologiques généraux, qui nous échappent totalement.

Les différentes réactions cellulaires et la différente

morphologie cellulaire au cours de la cirrhose aboutissent très souvent au cancer primitif du foie.

Dans la cirrhose du foie, le cancer trouve un terrain extrêmement favorable pour son apparition et les nodules de régénération auraient la signification, dans le cas des épithéliomas primitifs du foie sur la cirrhose, de véritables zones de cancérisation: une fois cancérisées, ces zones néoplasiques élémentaires finiraient par confluer à la suite de poussées successives pour donner des masses plus étendues.

Il semble, d'autre part, que la cirrhose ne soit pas toujours retrouvée.

Des auteurs, dont certains modernes, admettent l'existence d'un certain nombre de cas de cancers primitifs du foie hors des cirrhoses et surtout des cholangiomes.

Voectlin et d'autres estiment qu'une cirrhose préalable n'est nullement indispensable à l'apparition d'un cancer primitif du foie.

Lorsqu'on étudie la répartition des formations épithéliomateuses dans les hépatomes et surtout dans les cholangiomes malins sans « cirrhose », on constate qu'elles se localisent électivement au début dans les régions péri et paraportales. Ce territoire constitue un secteur assez particulier qui manifeste son individualité en bien des circonstances pathologiques (Sabourin, 1888).

Il semble qu'il réponde aussi à une zone de cancérisation élective et que l'architecture des lésions des épithéliomas primitifs du foie sans cirrhose révèle une atteinte segmentaire de topographie différente, mais de même signification que dans les cancers sur cirrhose.

D'après M. Girard (École lyonnaise), il faut distinguer parfaitement la cirrhose précédée du cancer primitif du foie où le cancer est développé sur la cirrhose et la sclérose réactionnelle secondaire qui accompagne le cancer.

Il ne faut pas confondre sclérose ou fibrose paranéoplasique et cirrhose à processus diffus. Le diagnostic est parfois difficile, même à la ponction-biopsie du foie.

Orcel (École parisienne) distingue la sclérose réactionnelle secondaire périnéoplasique et la cirrhose vraie nodulaire et diffuse qui paraît bien précéder chronologiquement le cancer. Celui-ci apparaît en effet et se modèle sur le foie en fonction de la cirrhose qui se remanie à son contact. Tout se passe comme si le nodule de régénération cirrhotique constituait un terrain privilégié pour l'apparition du cancer.

D'après Fiessinger, le cancer primitif du foie apparaît sur une cirrhose bloquée ou résiduelle, c'est-à-dire sur un processus dont l'évolution histologique s'est arrêtée au stade de sclérose discrète.

En fait si de nombreux travaux expérimentaux ont établi que beaucoup de substances cancérigènes peuvent provoquer le cancer primitif du foie chez les rats et que dans l'évolution des stades expérimentaux la cirrhose précède toujours le cancer primitif du foie, en pathologie humaine aussi la précession de la cirrhose sur le cancer et son rôle étiologique déterminant est indiscutable pour la majorité des auteurs tant anciens que modernes : Menetrier, Payet et son École de Dakar, Berman en Afrique du Sud, Roule à Bâle, etc... Grossiord (A.), Roncayrol (J.), Duperat (B.) citent un cas de cancer

primitif du foie développé sur la cirrhose chez un malade ayant eu vingt et un ans auparavant une artériographie au thorotrast.

Mac Mahon, Murphy et Bates ont signalé le cas d'une tumeur maligne du foie développée sur une cirrhose douze ans après l'injection du thorotrast.

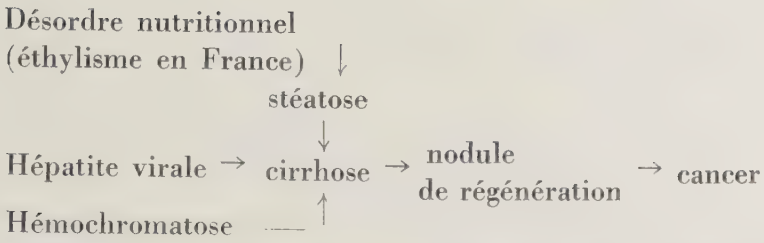
Actuellement le cancer primitif du foie développé sur la cirrhose est macroscopiquement avant tout un cancer nodulaire ou diffus et non plus un cancer en amande et s'accompagne de périhépatite.

Etant donné l'importance des cirrhoses dans l'étiologie du cancer primitif du foie, leur coexistence très fréquente, et les mêmes zones de début, l'avenir montrera si le cancer primitif du foie apparaît à 100 % sur la cirrhose ou bien s'il y a vraiment 8 % de cancers primitifs du foie qui évoluent en dehors de toute cirrhose, comme l'a confirmé Payet.

Il faut admettre sans hésitation qu'il n'y a pas de cancer primitif du foie sans cirrhose ou sclérose.

Par action des facteurs qui provoquent le cancer primitif du foie, le tissu hépatique réagit d'abord par formation de cirrhose, parfois minime ou sclérose, qui apparaît dans les zones d'action les plus intenses des facteurs, région péri ou paraportale et ensuite les cellules cancéreuses vraies apparaissent au contact de cette cirrhose. Ces cellules peuvent par leur évolution foudroyante et destructive donner l'impression que le cancer primitif du foie se développe sur le tissu hépatique sans cirrhose.

Le schéma actuel hypothétique des relations entre cirrhose et cancer primitif du foie est le suivant :



Cette théorie de relation cirrhose-cancer est confirmée par de nombreux auteurs modernes : Turnbule. Rolleston, Menetrier, Fiessinger, Orcel, etc...

Pour se rendre bien compte de la réalité de ce schéma il faut bien apprécier l'évolution clinique de la cirrhose. Un grand nombre de cirrhoses ont une évolution si rapide que les malades meurent de cirrhose avant l'apparition du cancer.

L'issue chez les cirrhotiques est souvent fatale à plus ou moins brève échéance. soit par la cirrhose elle-même. soit par le cancer primitif du foie développé sur la cirrhose.

PHYSIOPATHOLOGIE

Dans le cancer primitif du foie développé sur la cirrhose, les modifications pathologiques des fonctions hépatiques et de l'état général dépendent de l'altération du tissu hépatique par la cirrhose et par le cancer.

Les nombreuses perturbations métaboliques provoquées par la cirrhose peuvent être minimes et indécelables au début de l'évolution, car le dixième du parenchyme hépatique suffit à assurer les fonctions de l'organe, ces perturbations deviennent de plus en plus prononcées pendant l'évolution de la cirrhose et du cancer.

L'apparition de l'ascite est due au barrage que fait la cirrhose sur la circulation portale et surtout aux lésions hépatiques par la cirrhose et le cancer qui provoquent l'insuffisance hépatique plurifonctionnelle, dont le terme ultime est l'ictère grave ou le coma hépatique.

Le métabolisme de l'eau est perturbé, la rétention de l'eau qui favorise l'ascite est la conséquence de troubles électrolitiques surtout du sodium. L'élimination urinaire du sodium est diminué et ne dépasse pas 0,50 g par jour.

Métabolisme des protides

La concentration en protides du sang est diminuée, il existe une hypoalbuminémie qui favorise l'ascite. La

diminution des sérum-albumines est constante et résulte de la défaillance de la cellule hépatique chargée de la synthèse de l'albumine.

L'hyperglobulinémie portant sur les fractions α_2 et γ est témoin de la réaction mésenchymateuse.

Les polypeptides du sang sont élevés ainsi que l'amino-acidémie.

Toutes ces anomalies protidiques n'ont rien de caractéristique. Elles peuvent être observées dans une cirrhose tout à fait banale ou dans un cancer quelconque avec ou sans métastases hépatiques, à une phase avancée de son évolution.

Le métabolisme des glucides est troublé tardivement et se manifeste par une tendance à l'hypoglycémie. Le défaut d'utilisation du galactose se traduit par une épreuve devenue classique (Bauer, Fiessinger). Pour certains auteurs, l'hypoglycémie est due à la destruction étendue du parenchyme hépatique par la tumeur.

C'est surtout dans les tumeurs très étendues que l'on observerait une hypoglycémie.

Pour d'autres auteurs, l'hypoglycémie est due à une utilisation excessive de glucose par la cellule tumorale. Cette fixation excessive de glucose serait d'autant plus grande que les cellules cancéreuses seraient moins indifférenciées. L'hypoglycémie est assez évocatrice d'un cancer primitif du foie, mais elle est loin d'en être un signe pathognomonique.

Métabolisme lipidique. — Les lipides totaux du sérum s'abaissent ainsi que les phospholipides. L'hypocholestérolémie est inconstante. Le rapport d'estérification peut

être normal, mais son abaissement est un indice de gravité.

La cholémie habituellement est élevée dans 80-85 % des cas, elle est consécutive aux ictères et relève d'une part de la cirrhose, d'autre part d'une obstruction des voies biliaires par la tumeur ou le plus souvent par des adénopathies métastatiques du pédicule hépatique.

Activité enzymatique. — La prothrombine, dont la synthèse se fait dans le foie en présence de la vitamine K, est abaissée.

La procaïne-estérase diminue parallèlement à la gravité de la lésion.

Les phosphatases alcalines peuvent être élevées ou normales.

La fréquence de l'augmentation de la phosphatase alcaline varie considérablement d'une statistique à l'autre.

L'hyperphosphatasémie ne peut être considérée comme caractéristique du cancer primitif du foie, puisqu'elle peut s'observer au cours d'un ictère obstructif de cause quelconque au cours de cancers secondaires du foie et même dans un certain nombre de cirrhoses banales.

Fonction biliaire. — Elle est constamment perturbée. L'hypercholémie s'accompagne d'urobilinurie. L'ictère ou le subictère sont rares au début de la maladie (25 %), et presque constants à la fin de l'évolution. Ils provoquent une oligurie, font apparaître ou augmentent l'ascite.

Hémorragies et manifestations sanguines. — Les hémorragies s'observent dans 25 % des cas dans la cirrhose et sont plus fréquentes pendant l'évolution du cancer du foie.

Les hémorragies diffuses constituent le purpura hépatique, accompagnées le plus souvent d'épistaxis, de gingivorragies, d'ecchymoses, d'hématémèses et de melæna.

Elles se voient surtout au stade ultime de la maladie. Elles dépendent de modifications de la crase sanguine par hypoprothrombinémie ou par hypoplaquettose, fibrinopénie, thrombocytopénie, etc... Les troubles de la coagulation parfois sont très marqués.

Les hémorragies digestives surviennent à la suite de l'hypertension portale, les varices œsophagiennes, la thrombo-phlébite portale, la fragilité capillaire et aussi à la suite de modifications de la crase sanguine, etc...

Modifications endocriniennes. — Les hormones stéroïdes sont inactivées par le foie. L'insuffisance de ce processus provoque une rétention des œstrogènes. Il existe en même temps une diminution des androgènes prouvée par l'abaissement des 17-cétostéroïdes urinaires. Le rapport androgènes/œstrogènes est donc abaissé.

Il en résulte un tableau de féminisation chez l'homme et chez la femme.

Les stéroïdes surrénaliens sont l'objet de variations encore incertaines : on a décrit aussi bien un hypocorticisme qu'un hypercorticisme.

Les troubles hypophysaires. — Llyod et Williams ont trouvé dans les urines une excrétion augmentée des gonadotrophines; Cachin, du principe mélanophore; Ralli, du principe antidiurétique.

Les troubles endocriniens sont généralement considérés

comme secondaires aux altérations des fonctions hépatiques.

Elimination de la Brome-Sulfone-Phtaléine (B.S.P.). Chez les malades non ictériques elle est très anormale et n'est pas caractéristique du cancer primitif du foie, car elle s'observe aussi dans les cirrhoses banales et dans les cancers secondaires du foie.

L'hypo-albuminémie est une conséquence de l'atteinte hépatique et donne des perturbations des tests hépatiques.

Tests de floculation.

Les réactions de floculation sont perturbées.

Les tests de floculation sont positifs de 35 à 100 % des cas.

La réaction de Mac-Lagan est anormale dans 50 % des cas.

La réaction de Hanger est très positive dans 35 % des cas.

La réaction de Gros est anormale dans 76 % des cas.

La réaction de Kunkel est positive dans 75 % des cas.

La réaction de Ducci est positive dans le tiers des cas.

Electrophorèse :

L'hypoprotidémie, la diminution des sérum-albumines sont pratiquement constantes.

L'hyperglobulinémie se rencontre dans 60 % des cas. Cette augmentation se fait aux dépens des α_2 globulines et des γ globulines.

L'inversion du rapport sérine-globuline est dans 76 % des cas.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Sous le nom de cancer primitif du foie nous n'envisagerons que les tumeurs malignes du foie qui proviennent des cellules hépatiques-hépatomes ou des cellules de voies biliaires intra-hépatiques-cholangiomes et des hépatocholangiomes.

Nous n'envisageons pas ici les autres tumeurs malignes. tumeurs conjonctives malignes : hémangio et lymphoendothéliomes malins, Kupfferomes, sarcomes fibroblastiques, fibro-sarcomes, lipo-sarcomes, embryomes. ainsi que les localisations hépatiques des leucoses, réticulopathies malignes, les formes hépatiques de maladie d'Hodgkin, la maladie de Letter-Sive, certains myelomes et sarcomatoses, tumeurs mixtes, etc... Toutes ces tumeurs sont exceptionnelles.

Le foie est formé par des éléments conjonctivo-vasculaires d'origine mésenchymateuse et par un tissu épithélial de génèse entodermique, au cours de l'entogénèse, cette partie épithéliale se différencie elle-même en deux types de cellules :

1° les cellules hépatiques, éléments sécrétoires de la glande, organisées en travées radiaires de Remak dans les lobules;

2° les cellules épithéliales de revêtement des voies biliaires intrahépatiques.

Anatomie pathologique des cirrhoses

La cirrhose est une affection du foie caractérisée par l'association en proportions variables de lésions mésenchymateuses progressives ou fixées, irréversibles, mutilantes, qui sont la cause de troubles circulatoires intra et extra-hépatiques et de lésions parenchymateuses à certains stades reversibles tendant à la régénération de nodules hyperplasiques. Un foie cirrhotique est à la fois un foie scléreux et remanié, un foie cellulaire et un foie vasculaire.

La mésenchymatose et la parenchymatose réalisent un tableau de la cirrhose par prolifération du tissu collagène lympho-conjonctif et par collagénisation des fibres grillagées à partir de l'espace porte et autour de la veine centrolobulaire d'une part et d'autre part par l'atteinte primitive à la périphérie du lobe des cellules hépatiques périportales sous forme d'une clarification cellulaire généralisée ou d'une dégénérescence avec pycnose, et les cellules voisines restées saines entrent en hyperplasie. Il y a une altération vasculaire et une formation de néo-canalicules biliaires.

La structure normale du foie est modifiée. Les cellules hépatiques peuvent présenter différentes altérations de dégénérescence, stéatose, stéato-nécrose, etc...

Ce tableau de la cirrhose se présente le plus souvent sous forme :

a) d'une cirrhose annulaire typique — formation du tissu de sclérose au niveau des espaces portes en placards fibreux, étendus, riches en cellules inflammatoires et en pseudo-canalicules biliaires, encerclant les lobules hépa-

tiques avec dégénérescence cellulaire du parenchyme et des cellules de régénération — nodules de régénération;

b) d'une cirrhose insulaire, moins avancée, à disposition périportale : volumineux placards scléreux périportaux, infiltrés de cellules inflammatoires avec nombreux pseudo-canalicules biliaires;

c) d'une cirrhose diffuse : prolifération du tissu conjonctif avec des cellules inflammatoires et des canalicules biliaires au niveau des espaces portes, dans la région péri-sushépatique et entre les travées hépatiques, etc...

Un tableau de ces formes de cirrhose est toujours réalisé dans les cirrhoses rencontrées en pratique :

1. cirrhoses nutritionnelles, alcooliques, cardiaques, graisseuses, cirrhose de Cruveilhier-Baumgarten, etc...;
2. cirrhoses méta-ictériques;
3. cirrhoses splénomégaliques, maladie de Banti;
4. maladie de Hanot;
5. cirrhoses cholostatiques;
6. cirrhoses bronzées, cirrhoses Wilsoniennes, etc.... en présentant le type atrophique ou hypertrophique de la cirrhose.

Les cancers primitifs du foie se développent soit au dépend du tissu conjonctif, ces tumeurs sont très rares, soit au dépend du tissu épithélial, épithéliomes, cancers primitifs du foie.

Anatomie pathologique du cancer primitif du foie

Macroscopiquement le cancer primitif du foie est caractérisé le plus souvent par une hépatomégalie importante. le foie est dur, parsemé d'îlots blanchâtres polychromiques de tissu néoplasique ou de gros nodules cancéreux. Rarement le foie est atrophique. L'aspect sur les tranches de section est caractérisé par les formes suivantes :

1. Formes à masse tumorale unique envahissant la totalité d'un lobe ou même du foie responsable des hépatomégalies les plus considérables. La masse tumorale est blanchâtre ou jaunâtre. ferme. finement grenue et parsemée de petits foyers hémorragiques et entourée par une mince bande de parenchyme hépatique.

2. Les formes à foyers multiples sont les plus fréquentes.

Ce sont les nodules néoplasiques multiples de tailles variables développés isolément dans le parenchyme hépatique avec leurs limites nettes en général ou parfois flous et festonnés. qui ont une tendance à la confluence en grosses masses.

Ces foyers néoplasiques sont blanchâtres. jaunâtres ou polychromes.

Histologiquement. le cancer primitif du foie présente les variétés suivantes :

I. Hépatomes,

II. Cholangiomes,

III. Cancers complexes :
Hépatocholangiomes,
Cholangiohépatomes, rares.

I. *Hépatome. — Épithélioma hépato-cellulaire*

Provient de cellules parenchymateuses-hépatocytes. Les cellules cancéreuses sont groupées en boyaux, en cordons grêles et parfois réguliers qui peuvent s'orienter radiairement autour de veinules-épithélioma trabéculaire. Souvent les travées sont plus épaisses, irrégulièrement anastomosées, cordons massifs, grosses digitations ou en plages, parfois les éléments tumoraux sont tassés les uns contre les autres en formant des massifs denses, riches en plasmodes multinuclées et monstrueuses, type massif. Parfois ces cordons ou massifs se creusent de cavités autour desquelles les cellules s'orientent radiairement, évolution tubuleuse, acineuse ou vésiculaire, etc...

La cellule de l'hépatome ressemble souvent à l'hépatocyte normal, mais elle est atypique, anaplasique, avec cytoplasme basophile, de taille plus grande ou variable avec anomalies nucléaires et monstruosités.

II. *Cholangiome. — Épithélioma cholangio-cellulaire, cancer des voies biliaires intrahépatiques*

Provient de cellules des revêtements excrétobiliaires. Les foyers néoplasiques sont formés autour des espaces portes ou de leurs vestiges et prolifèrent sous les formes suivantes :

a) forme glandulaire biliaire, la plus typique et la plus commune;

b) forme glandulaire microkystique, dans laquelle la lumière s'élargit pour constituer des microkystes à revêtement aplati;

c) forme papillaire végétante ou villeuse, où végétations grêles se différencient à partir du revêtement de larges cavités;

d) forme dense ou massive atypique.

Les cellules des cholangiomes sont plus claires, par la clarté de leur cytoplasme et les caractères de leur noyau, rappellent celles des revêtements excrétobiliaires, mais souvent les cellules sont atypiques.

III. *Formes complexes*

Hépatocholangiome et cholangio-hépatome présentent une association des structures d'hépatome et de cholangiome malins avec prédominance de l'une ou de l'autre.

Anatomie pathologique du cancer primitif du foie développé sur cirrhose

Etude macroscopique

Le cancer primitif du foie développé sur la cirrhose est caractérisé le plus souvent par une hépatomégalie, qui frappe d'emblée.

Le foie pèse de 2 200 g à 8 500 g.

La forme générale de l'organe et la lobulation primaire sont grossièrement conservées, mais on observe en général une certaine déformation d'un des lobes (le droit le plus souvent) par des masses tumorales.

A l'aspect brun ou jaunâtre des zones cirrhotiques se mêlent les teintes variées des nodules cancéreux (jaune

vif, verdâtres, blanchâtres, et parsemés de foyers hémorragiques violacés). L'existence d'une cirrhose et de nodules tumoraux plus ou moins saillants provoque de grosses irrégularités polychromes de surface.

Les travaux récents de Berman, Payet, Camain, Orcel, ont établi une nouvelle classification qui ne reconnaît que deux formes macroscopiques :

1° forme massive, forme à masse tumorale unique;

2° forme à foyers multiples.

1. *Formes à masse tumorale unique*

Ce sont les plus rares, elles affectent une nette prédominance pour le lobe droit et peuvent intéresser la totalité d'un lobe ou même du foie.

D'après Orcel, les tumeurs massives résultent de la confluence de nodules élémentaires.

2. *Formes à foyers multiples*

Ce sont les plus fréquentes, elles réalisent le plus souvent le type de nodules grossièrement sphériques, dont le nombre varie, de deux à trois à plusieurs milliers-carcinose hépatique miliaire aiguë, ils présentent une nette tendance au groupement dans un lobe et à la confluence en grosses masses polycycliques.

La taille des nodules varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres et ils se groupent électivement dans les régions péri et paraportale. Les foyers néoplasiques sont blanchâtres ou jaunâtres et tranchent sur le parenchyme avoisinant comme des amandes dans le nougat. Mais ils subissent presque constamment des remaniements

secondaires (zones ictériques jaune vif, ou verdâtres, zones de stéatose jaunâtre, zones fibreuses dures et blanchâtres et surtout zones de nécrose jaune ou jaune d'or et foyers hémorragiques violacés ou brunâtres).

Donc les épithéliomas primitifs du foie manifestent un très grand polymorphisme macroscopique, et une polychromie qui sur les tranches de sections comme extérieurement constitue l'un des éléments les plus fidèles du diagnostic.

Le parenchyme hépatique extra-tumoral est le siège d'un processus de cirrhose absolument diffus, le plus souvent hypertrophique.

Cette cirrhose est franchement annulaire à gros nodules de régénération et peut revêtir le type de la cirrhose de Mallory, parfois de cirrhose biliaire ou d'hémochromatose.

Parfois on rencontre des cirrhoses micronodulaires et des cirrhoses à forme insulaire, moins avancées, avec disposition périportale, etc...

Les hépatocytes peuvent présenter des aspects de stéatose, de dégénérescence graisseuse, de dégénérescence granuleuse ou toute autre altération de la cellule hépatique rencontrée au cours des processus cirrhotiques.

ETUDE HISTOLOGIQUE

Au point de vue microscopique, c'est Eggel, en 1901, qui a séparé les hépatomes des cholangiomes. Ninard estime que l'hépatome provient d'une différenciation tissulaire du tissu hépatique normal avec retour de la travée à son type embryonnaire, alors que le cholangiome est un cancer des voies biliaires intra-hépatiques.

Berman pense que les éléments épithéliaux variés du foie et son système canaliculaire proviennent de la même cellule, cellule souche des canaux biliaires et de l'hépatocyte.

Les auteurs modernes distinguent les formes histologiques suivantes :

I. Le cancer hépato-cellulaire ou hépatome;

II. Le cancer cholangio-cellulaire ou cholangiome;

III. Forme complexe du cancer ou hépato-cholangiome avec prédominance de l'hépatome soit hépato-cholangiome ou avec prédominance du cholangiome soit cholangio-hépatome, qui est très rare.

I. *L'hépatome malin*

(synonymes : épithélioma hépato-cellulaire, carcinome hépato-cellulaire, carcinome parenchymateux, carcinome simple, cancer massif, cancer trabéculaire).

Provient de cellules hépatiques. hépatocytes. et est caractérisé par une architecture en travées plus ou moins déformées. mais souvent on peut reconnaître la structure en travées du tissu hépatique.

Les travées sont en contact avec un système capillaire sinusoïde. supporté par un stroma généralement pauvre.

Histologiquement. la cellule de l'hépatome ressemble parfois à l'hépatocyte normal. mais souvent elle présente une anaplasie parfois marquée avec basophilie du cytoplasme. variations de taille et anomalies nucléaires nettes avec mitoses rares mais très monstrueuses. etc...

Il y a quatre types de l'hépatome malin :

1. *Type trabéculaire.*

Les cellules néoplasiques s'agencent en travées d'un à trois éléments d'épaisseur. séparées par des capillaires embryonnaires et des cloisons connectives délicates. L'architecture est souvent si régulière qu'elle évoque la zone fasciculée d'une glande surrénale.

2. *Type en digitations et en massifs.*

Les cellules cancéreuses constituent dans ce cas des boyaux larges en doigt de gant ou des massifs épithéliomateux. grossièrement sphériques. de taille variable. Les uns et les autres sont limités par le revêtement endothélial des capillaires embryonnaires qui cheminent entre eux. Les digitations les plus volumineuses et les massifs peuvent être centrés par des plages de cellules nécrobiotiques.

3. *Type vésiculaire.*

Ce tissu néoplasique se compose de vésicules assez comparables à des vésicules thyroïdiennes, limitées par une assise de cellules cubiques ou polyédriques et contenant souvent des débris cellulaires et de la bile. Ces vésicules, comme les massifs et digitations, sont bordées extérieurement par l'endothélium de larges capillaires embryonnaires qui les séparent les uns des autres.

4. *Type dense.*

Les cellules épithéliomateuses sont pressées les unes contre les autres, sans ordre et les masses compactes qu'elles constituent sont recoupées par des fusées conjonctivo-vasculaires d'épaisseur très inégale.

Ici encore on peut observer des plages d'éléments nécrobiotiques. Ce type se voit surtout dans les métastases intra-hépatiques de l'épithélioma.

Ces quatre types architecturaux s'observent soit à l'état pur, soit associés les uns aux autres.

Le stroma des hépatomes est constitué par le tissu conjonctif hépatique préexistant, les travées de cirrhose surtout, et par un stroma embryonnaire propre du tissu épithéliomateux. Ce stroma angioblastique qui présente des néocapillaires (lacunes de types sinusoïdes très variées) borde exactement les travées néoplasiques.

Dans les formes massives, le stroma angioblastique manque et il existe un mince tractus conjonctivo-vasculaire, et à la périphérie ces massifs sont entourés de bandes de cirrhoses.

Les cellules (polyblastes, lymphocytes, plasmocytes)

sont plus ou moins nombreuses et infiltrent généralement la périphérie des zones épithéliomatisées.

Dans les formes suppurées l'infiltrat devient polymorphe, avec importante participation de polynucléaires neutrophiles.

La cellule tumorale

Dans les cancers hépato-cellulaires la cellule conserve dans la majorité des cas une certaine analogie avec la cellule hépatique normale.

Sa taille moyenne oscille entre 20-25 μ : le plus souvent polyédrique, elle peut prendre une forme prismatique en bordure des massifs des digitations et dans certaines vésicules.

Les limites cellulaires, quelquefois peu distinctes, peuvent donner à la masse épithéliomateuse un aspect syncytial.

Le cytoplasme est basophile, le chondrionne ne présente pas de particularités de structure. Les noyaux sont proportionnellement beaucoup plus volumineux que dans la cellule hépatique normale, grossièrement sphériques à contours grimaçants, tantôt hyperchromatiques, tantôt clairs, vésiculeux, souvent nucléolés, ils présentent parfois une vacuolisation analogue à celle décrite dans les noyaux des cellules hépatiques des diabètes sucrés et dans les cellules des foies palustres et cirrhotiques.

La cellule tumorale peut être stéatosique tout comme la cellule hépatique normale et porter une volumineuse vacuole lipidique qui refoule le noyau à la périphérie

de l'élément, lui donnant l'aspect classique en chaton de bague.

La sécrétion biliaire subsiste assez souvent et les thrombis biliaires se voient alors entre les plans, à côté des cellules épithéliomateuses ou dans les cavités des vésicules.

La multiplication cellulaire varie d'intensité selon les cas, mytoses et amytoses sont dans les mêmes proportions. Assez souvent on constate l'existence de formes plasmodiales géantes, qui sont disséminées dans les massifs ou les digitations, elles sont susceptibles dans certains cas de devenir si nombreuses qu'elles constituent l'élément tumoral dominant et elles ont souvent des propriétés macrophagiques.

II. *Le cholangiome malin*

(synonymes : cancer des voies biliaires intrahépatiques. cancer alvéolaire, adéno-carcinome).

Les cellules des cholangiomes malins, par la clarté de leur protoplasme et les caractères de leur noyau. rappellent celles des revêtements excréto-biliaires.

Payet. Camain. Pene distinguent dans les cholangiomes malins quatre grands types architecturaux :

1. La forme glandulaire biliaire est la plus commune : les éléments néoplasiques se groupent en canaux irréguliers dont la lumière s'élargit parfois pour constituer des microkystes sphériques à revêtement aplati.

2. Forme glandulaire microkystique.

3. Forme papillaire végétante ou villeuse; des végéta-

tions grêles se différencient progressivement à partir du revêtement de larges cavités.

4. Forme dense ou massive atypique : présente une pullulation d'éléments cellulaires que seule une étude entologique fine permet de différencier de l'hépatome malin dans sa variété atypique.

Le stroma des cholangiomes

Le stroma des cholangiomes est toujours fibreux, constitué par un tissu collagène souvent très abondant, hyalin ou squirrheux et presque avasculaire. Son caractère collagène paraît lié au type biliaire et permet de le différencier de celui des hépatomes.

Les formes complexes

Ce sont des hépato-cholangiomes, des formes caractérisées par l'association de structures morphologiques d'hépatome et de cholangiome malin, juxtaposés ou intriqués, on les distingue par la coloration de la réticuline, d'après le Professeur J. Martin de Lyon.

Remaniements secondaires des hépatomes et des cholangiomes malins

Les phénomènes de nécrobiose sont plus fréquents dans les hépatomes malins où ils affectent un caractère ischémique avec des remaniements : désintégration

complète, infiltration cellulaire diapédétique, sclérose post-nécrotique.

Dans les cholangiomes malins la nécrose est soit parcellaire, soit massive, mais ses contours sont irréguliers en carte géographique avec tendance à la suppuration.

Les phénomènes de suppuration et les hémorragies

La suppuration des plages néoplasiques n'est que l'exagération des phénomènes d'infiltration diapédétique qui suivent l'apparition de la nécrose.

Les hémorragies, leur association avec la nécrose est la règle, elles sont susceptibles en s'extériorisant dans le péritoine d'entraîner la mort brutale du malade. L'hémosidérose hépatique est fréquente dans les hépatomes et paraît liée à leur résorbtion.

Les monstruosités cellulaires, leur présence ne traduit pas la malignité accrue, mais des signes de souffrance en rapport avec les troubles circulatoires et elles sont fréquentes dans les zones denses, peu irriguées et au voisinage des zones de nécrobiose.

Métastases

Le cancer primitif du foie développé sur la cirrhose donne de 50 à 70 % de métastases qui peuvent être très précoces par l'extension vasculaire, sanguines dans leurs localisations intrahépatiques et dans les hépatomes malins où elles font des thromboses veineuses.

Les parois vasculaires se sclérosent à leur contact et elles présentent un aspect nodulaire intra-parenchymateux.

La localisation des métastases est le plus souvent pleuro-pulmonaire. 87 % des cas, et elle est généralement nodulaire, de type hépatoïde, même si la tumeur primitive hépatique est un hépato-cholangiome ou cholangiome pur. La localisation osseuse est de 8 % des cas (Greene).

Histogénèse des épithéliomas primitifs du foie

L'origine dysembryoplasique des tumeurs hépatiques à la suite des travaux de Conheim. Ribbert et plus tard de Lucene et Cathala, n'est plus admise.

Actuellement on admet que les cancers primitifs du foie chez l'adulte sont acquis.

Pour la presque totalité des auteurs l'hépatome malin dérive de la travée hépatique, dont il reproduit, plus ou moins parfaitement, le type. Plus exactement c'est la cellule hépatique normale qui en se cancérisant devient l'élément essentiel de l'hépatome malin.

Ses différentes formes, en particulier les aspects tubuleux et vésiculaires, seraient la manifestation d'une dédifférenciation tissulaire avec retour de la travée à un type embryonnaire plus ou moins primitif (Ninard).

L'histogénèse du cholangiome malin

C'est un cancer des petits canaux biliaires intra-hépatiques.

Mais en réalité le cholangiome malin peut être d'origine différente. Les cellules du cholangiome malin proviennent soit directement de cellules épithéliales biliaires, c'est-

à-dire la cellule épithéliale de canaux biliaires qui en se cancérisant donne un cholangiome malin ou bien de la cellule hépatique normale ou hépatocyte qui devenu cancéreux. donne pendant la division atypique des cellules cancéreuses différentes qui évoluent les unes vers les cellules cancéreuses d'un hépatome, les autres vers les cellules épithéliales d'un cholangiome en reproduisant la structure morphologique d'une cellule épithéliale biliaire et des canaux biliaires.

Donc. dans la génèse du cancer primitif du foie. la cellule hépatique ou hépatocyte est à l'origine des cancers :

1. Hépatome malin pur.
2. Les cancers métaplasiques :
   a) hépato-cholangiome et
   b) cholangiome pur.

La cellule épithéliale cancéreuse des canaux biliaires est à l'origine des cancers :

1. Cholangiome malin pur.
2. Tumeurs métaplasiques :
   a) rarement cholangiome-hépatome,
   b) hépatome pur.

La délimitation entre hépatome et cholangiome n'est pas toujours nette et d'après Orcel l'existence d'hépato-cholangiome avec métastases mixtes parle tout à fait en faveur de l'unicité des tumeurs épithéliales primitives du foie. Et souvent on a l'impression que dans les cholangiomes malins purs, les travées hépatiques se

transforment sur place en formations néoplasiques canaliculaires par un mécanisme comparable à l'histogénèse des pseudo-canalicules biliaires en général.

La réalisation des aspects histologiques des épithélioma hépatiques procède des phénomènes de métaplasie par une sorte de différenciation et retour à l'état embryonnaire secondaire et une adaptation fonctionnelle à de nouvelles conditions de milieu.

ETUDE EXPÉRIMENTALE

Les travaux expérimentaux de Yoshida, puis de Sasaki de 1932 à 1935, ont montré qu'ils ont obtenu des cancers primitifs du foie au bout de 200 à 300 jours chez des rats nourris de riz et d'huile d'olive additionnée de O-amino-azobenzol qui provoque des cancers du foie soit des hépatomes, soit des cholangiomes, multi-nodulaires, rapidement métastatiques et pouvant être greffés en série sur d'autres rats.

Ces cancers provoqués par l'O-amino-azobenzol sont comparables aux cancers primitifs du foie développés sur une cirrhose chez l'homme.

Entre 1937 et 1940, Kinosita a obtenu un cancer primitif du foie en 200 jours, chez des rats, nourris de riz non décortiqué, additionné de carottes et de P-diméthylazobenzène (jaune de beurre).

Cook et ses collaborateurs, en 1940, ont obtenu des cholangiomes chez des souris avec 2-2'azonaphtalène et du 2-2'diamino 1 = 1 dinaphtyl, en badigeonnage ou en injection.

La série du benzanthracène, riche en substances cancérigènes et en hormones génitales, contient aussi des substances cancérigènes hépatiques.

White et ses collaborateurs ont obtenu des cancers

expérimentaux du foie chez des rats avec du benzanthracène et Strong avec un dérivé méthylé du cholanthrène actif en badigeonnage cutané ou en injection.

Wilson a obtenu le cancer du foie avec de l'acéthylfluorène en 1941.

On a obtenu aussi le cancer du foie avec du 2-anthramine, les dérivés du 4-amino-stilbène, les sels de sélénium, le tétrachlorure de carbone, l'éthylurétane, etc...

Lacassagne et Joliot, en 1944, ont obtenu le cancer du foie chez le rat par un bombardement neutronique intense.

Harel, Guérin ont obtenu des cholangiomes par injection d'or colloïdal radioactif dans la cavité péritonéale.

Il est difficile d'extraire une idée générale simple de tous ces résultats. Les corps cancérigènes sont assez différents les uns des autres bien qu'ils appartiennent tous à la série aromatique.

Certains ont une action cancérigène générale, d'autres ne sont cancérigènes que pour le foie.

Tous ces corps cancérigènes ne provoquent le cancer du foie qu'associés à un régime très carencé.

Les travaux expérimentaux sur le cancer primitif du foie provoqué par jaune de beurre chez les rats ont établi que la pauvreté du régime en protéine et en vitamine du groupe B ou leur mauvais équilibre et sa richesse en graisse augmentent l'incidence et racourcissent le délai d'apparition des tumeurs.

Corrélativement, l'adjonction de protéines de bonne qualité, de vitamine B_2, diminue la fréquence du cancer.

Une ration élevée de vitamine B_2 (10 mg/kg) peut même empêcher totalement l'apparition du cancer chez des rats soumis à un régime normalement très cancérigène.

La méthionine diminue l'activité cancérigène du jaune de beurre. Certains auteurs ont obtenu le cancer primitif du foie sans substance cancérigène, uniquement par un régime pauvre en protéines, en vitamines B_2 et en choline. Le cancer apparaît sur une cirrhose à partir de nodules de régénération.

En pathologie humaine ces processus sont identiques et classiquement le cancer primitif du foie se développe sur une cirrhose au dépend des nodules hyperplasiques des cirrhoses.

L'apparition des cancers est étroitement liée à l'importance de la ration protidique, alors que le jaune de beurre est incapable de cancériser les animaux soumis à un régime équilibré, des tumeurs apparaissent si la ration protidique tombe à 8 %. Si le rat recevant un régime équilibré avec ou sans cholestérol additionné du jaune de beurre (donc non cancérigène) on supprime la choline sans toucher aux autres constituants du régime et en particulier aux protéines, on obtient en sept ou onze mois 100 % de cancers. L'addition de cholestérol retarde simplement l'apparition du cancer.

Des régimes très perturbés et très stéatogènes avaient donné à Copeland des carcinomes hépatiques sans adjonction de corps cancérigènes. Or, la simple suppression de la choline du régime équilibré standard suffit à faire apparaître des cancers dans 28 % des cas.

Les auteurs modernes Fauvert, Delcourt, Spellberg, Bonfils, etc.... ont attiré l'attention sur l'existence de

troubles biologiques fonctionnels au cours de cancers primitifs du foie. Une baisse de la sérine. albumine. avec ou non hyperglobulinémie. une baisse de la prothrombinémie. des modifications dissociées mais assez constantes des tests de floculation. enfin une chute du cholestérol estérifié.

Le nombre de mitochondries baisse considérablement dans tout le parenchyme hépatique dans les premiers jours du régime cancérigène de 120×10^6 par gramme de foie à 71×10^9.

Par contre. le nombre de noyaux augmente considérablement. passant de 229×10^6 à 599×10^6. de telle sorte que le nombre de mitochondries par noyau passe de 120 à 118 après quelques jours de régime cancérigène. donc le métabolisme hépato-cellulaire est considérablement modifié.

Dans l'appareil de Warbourg. la glycolyse de ces cellules est considérablement augmentée. il existe également des modifications des systèmes de désaturation des acides gras et d'acétylation du jaune de beurre.

La cellule hépatique a son pouvoir de cétogénèse diminué et son pouvoir cétolytique augmenté.

ETUDE CLINIQUE

Les symptômes cliniques du cancer primitif du foie développé sur la cirrhose sont précédés toujours par les signes cliniques d'une cirrhose plus ou moins avancée. dans la plupart des cas d'origine éthylique.

Dans leurs antécédents les malades présentent très souvent un éthylisme chronique important qui aboutit finalement à l'apparition de la cirrhose à l'âge de 45 à 60 ans.

D'abord les malades présentent un tableau clinique de cirrhose évolutive qui peut être d'origine très différente mais l'éthylisme chronique est la cause la plus fréquente. Pendant quelques mois, dès l'installation de la cirrhose jusqu'à l'apparition du cancer, ce tableau clinique est différent suivant l'intensité d'évolution de la cirrhose. Au début, l'état général est encore bon et le malade se présente chez son médecin pour une asthénie avec hépatomégalie variable, parfois un peu douloureuse, légers troubles des fonctions hépatiques, parfois légers troubles digestifs ou état sub-fébrile. C'est la phase précirrhotique ou les tests hépatiques ne sont pas encore perturbés ou sont perturbés légèrement, cela dure quelques semaines. Ensuite la période de cirrhose s'installe progressivement pendant quelques mois et les malades

arrivent dans le service le plus souvent en état de cirrhose bien avancée, avec état général assez altéré et des signes cliniques prononcés: anorexie, amaigrissement, hépatomégalie importante, ascite, souvent œdèmes périphériques, état subfébrile ou fébrile, parfois subictère, etc...

Les fonctions hépatiques sont altérées et les tests hépatiques sont perturbés. Sous l'influence du traitement ces signes cliniques régressent, l'état général s'améliore, le malade s'alimente et au bout de quelques semaines ou de quelques mois, l'état du malade est très amélioré et parfois il sort de l'hôpital en bon état et est considéré comme stabilisé, et pour un certain temps il reprend son travail et une vie presque normale, car la rechute est constante.

Ou bien au bout de quelques semaines de traitement de la cirrhose l'état général s'améliore peu ou pas, l'ascite se reproduit assez vite, les fonctions hépatiques s'altèrent de plus en plus, le taux de prothrombine baisse, l'état sub-ictérique apparaît, les épitaxis se répètent, l'état général décline, la cirrhose prend une allure maligne, l'hépatomégalie devient importante, le foie est dur, parfois bosselé. Ce moment est très important pour envisager le diagnostic du cancer primitif du foie, qui parfois existe déjà, surtout chez les gens âgés de 55 à 60 ans.

Les rechutes des cirrhoses guéries aboutissent à la même évolution.

Rarement le cancer apparaît presque simultanément avec la cirrhose. Plus souvent c'est la cirrhose, avancée, au moins de deux ans d'évolution, qui dégénère en cancer du foie.

L'affection évolue classiquement sous deux aspects cliniques :

1. L'évolution sous forme d'une cirrhose sévère ou maligne, hépatomégalie parfois considérable, abdomen distendu, ascite importante avec circulation collatérale, parfois splénomégalie. Après une ponction d'ascite le foie est perçu, irrégulier, bosselé et très dur.

C'est une cirrhose d'allure et d'évolution particulières, soit l'évolution est banale au début et s'aggrave brusquement sous l'influence du cancer, soit d'emblée elle prend une allure maligne qui brûle les étapes. Le malade maigrit rapidement, perd l'appétit, présente de la diarrhée, parfois il est très asthénique.

L'ascite ponctionnée se reproduit vite, le liquide souvent est hémorragique, les ponctions se rapprochent, un ictère plus ou moins intense vient souvent compléter l'ensemble du tableau clinique.

Le foie augmente rapidement de volume et devient de plus en plus dur, irrégulier, bosselé, la cachexie est précoce. On suspecte fortement l'existence du cancer du foie avec cirrhose.

II. Tantôt c'est le tableau d'un cancer du foie.

Le malade est dyspeptique, amaigri, se plaint de douleurs imprécises de l'hypochondre droit, siège d'une pesanteur plus ou moins permanente. Le foie est gros, dur et bosselé, l'ascite est modérée ou absente, la cirrhose passe inaperçue et on porte avec erreur en principe le diagnostic de cancer secondaire du foie.

Quelle que soit l'allure clinique, l'évolution se joue en deux ou quatre mois et le malade s'éteint en pleine

cachexie, à moins qu'une complication hémorragique digestive n'entraîne brusquement et plus rapidement la mort.

L'association des différents symptômes cliniques est variable.

D'après Payet, Camain, Pene et Guérin, certains symptômes cliniques sont plus caractéristiques et traduisent parfois une dyspepsie hépatique, pesanteur abdominale, ballonnement, diarrhée post-prandiale, parfois nausées, vomissements, hépatalgie franche, souvent pongitive avec irradiation en bretelle, parfois crises douloureuses, violentes, rappelant la douleur aiguë de certains abcès du foie. Ces douleurs sont exagérées par les efforts. Parfois les douleurs sont diffuses, rappelant celles des foies cardiaques.

Plus souvent c'est l'altération de l'état général qui frappe le malade. Asthénie progressive, amaigrissement, impuissance, sont les faits les plus importants et ceci dès les premiers jours de l'évolution, qui diffère beaucoup selon les malades.

Rarement chez certains malades la conservation d'une santé apparente est étonnante et paradoxale, malgré l'importance des signes locaux.

Puis l'état général fléchit tout d'un coup et les événements vont se précipiter, l'évolution aboutit à la mort parfois en quelques jours par cachexie aiguë, ictère grave ou collapsus cardiaque.

L'hépatomégalie est le signe le plus important et le plus constant.

De constitution rapide, elle peut être régulière ou non, prédominant en général sur le lobe droit.

Parfois toute la partie droite de l'abdomen et surtout l'hypocondre droit est déformé par une volumineuse tumeur qui s'est constituée en quatre ou cinq semaines.

Habituellement on ne note pas de développement de la circulation collatérale et l'ascite est minime, d'apparition tardive.

La palpation est souvent douloureuse, montre que le foie a conservé sa mobilité avec les mouvements respiratoires. Ce n'est que tardivement qu'il présentera le classique phénomène de son blocage.

La surface palpable est dure, déformée par une tumeur volumineuse, souvent dissociable du reste de la glande.

Cette tumeur peut être régulière ou présenter de nombreuses bosselures unies les unes aux autres, donnant à la tumeur un aspect multilobé. Il est très difficile de préciser au début s'il s'agit d'une forme tumorale pure ou d'une forme nodulaire.

A une période plus avancée de l'évolution, les tumeurs peuvent se ramollir et donner l'impression de la fluctuation ou d'une abcédation. Les formes hautes peuvent avoir une évolution purement endothoracique et le bord intérieur du foie ne déborde pas le rebord costal.

Les tumeurs du lobe gauche restent généralement faciles à distinguer d'une splénomégalie, mais les tumeurs à évolution postérieure et intérieure sont très difficiles à distinguer cliniquement des tumeurs rénales.

Quel que soit son type, l'accroissement de volume régulier et rapide de la tumeur est un caractère constant.

Les hépatomégalies ainsi constituées peuvent être énormes, atteignant la fosse iliaque droite et débordant largement la ligne médiane.

Dans les formes tumorales en général il n'y a pas d'ascite. son apparition est tardive. elle est minime et apparaît peu de temps avant la mort. Plus souvent, elle est hémorragique. par hémorragie d'un nodule cancéreux extériorisé dans le péritoine.

Les œdèmes des membres inférieurs par compression de la veine cave sont tardifs et inconstants.

La fréquence de l'ictère est variable. 30 % des cas dans les formes tumorales. il est tardif et franc.

L'anémie est habituelle entre 2 500 000 et 4 000 000. Au début de l'évolution les hémorragies sont rares. sauf quelques épistaxis.

Le taux de prothrombine est en moyenne entre 50 % et 80 %.

Dans la moitié des cas, le cancer primitif du foie entraîne une appréciable réaction thermique. entre 37°C et 38°C.

L'exploration fonctionnelle du foie donne des résultats très variables suivant le degré d'évolution du cancer.

Ils varient depuis de légères perturbations des fonctions hépatiques jusqu'à une suppression fonctionnelle hépatique totale.

Il ne faut pas compter sur des altérations fonctionnelles du foie pour poser un diagnostic du cancer et encore moins pour fixer la durée de la survie.

Souvent l'insuffisance hépatique. quand elle s'installera. sera brutale et sans nuance. réalisant une soudaine suppression fonctionnelle de la glande.

L'évolution du cancer primitif du foie est assez rapide.

La plupart des malades entrent à l'hôpital un ou deux mois après l'apparition des premières manifestations fonctionnelles. La durée d'hospitalisation varie de quelques jours à deux mois et exceptionnellement au delà.

La mort survient soit par baisse brutale de l'état général et le malade meurt dans un tableau de collapsus cardiaque, soit par dissémination sanguine massive de métastases surtout dans les poumons (20 %), soit par cachexie.

Parfois certains malades meurent d'ictère grave, d'autres d'hémorragies, par exemple hématémèses (5 %). Ces hématémèses sont quelquefois dues à la thrombose néoplasique proliférant dans la veine porte à contre-courant et ayant entraîné brutalement un syndrome d'hypertension portale responsable de ces hématémèses mortelles. Plus souvent il s'agit de la rupture de varices œsophagiennes.

Parfois l'hémorragie foudroyante est provoquée par l'ouverture dans le péritoine d'un noyau néoplasique richement vascularisé.

L'hépatomégalie très prononcée et la consistance très dure du foie restent les signes pathognomoniques du cancer du foie, malheureusement ils sont très tardifs.

Aucune autre maladie du foie ne donne des hépatomégalies comparables à celle du cancer du foie, par exemple la syphilis hépatique, la cirrhose hypertrophique, l'amylose, n'entraînent jamais de tuméfaction hépatique aussi importante.

Donc, en présence d'un énorme foie, très dur, irrégulier ou non, on peut fixer déjà le diagnostic certain du cancer du foie et l'indication d'une ponction-biopsie du foie sous laparoscopie est formelle.

Formes cliniques

Le cancer primitif du foie développé sur la cirrhose existe sous les formes cliniques suivantes :

I. *Forme tumorale massive*

La tumeur est constituée par une masse unique, parfois de volume d'une tête de fœtus ou même plus grosse.

Cette forme est relativement moins fréquente et d'après le Professeur Plauchu, elle se présente dans 25 % des cas, souvent elle est accompagnée d'une température inexpliquée, d'une douleur de l'hypocondre droit.

Dans cette forme le taux de prothrombine n'a jamais été trouvé au-dessous de 75 %.

Plauchu a noté, sur sept cas, trois fois l'inversion du rapport sérine/globuline et trois fois également les tests de floculation étaient perturbés.

II. *Forme pseudotumorale*

Cette forme est constituée par une énorme tumeur néoplasique du lobe droit coexistant avec une série de nodules cancéreux beaucoup plus petits, de la grosseur d'une noix à une orange, qui parsèment le reste du parenchyme.

C'est dans ces formes nodulaires pseudotumorales qu'on rencontre les plus gros foies, parfois jusqu'à 8 kg. Ces formes évoluent vers la forme nodulaire vraie. Les nodules font saillie en surface et ils sont douloureux à la palpation lorsqu'ils sont superficiels.

Dans certains cas les nodules peuvent même s'ouvrir dans la cavité péritonéale, leur rupture entraîne très rapidement la mort.

III. *La forme cachectisante*

Est mieux connue depuis la première description du cancer du foie.

Plauchu a retrouvé cette forme huit fois sur 28 cancers primitifs du foie.

IV. *La forme cirrhotique*

Est la plus fréquente, elle se présente environ dans 50 % des cas. Cette forme ressemble à une cirrhose maligne avec douleur de l'hypocondre droit, gros foie dur, ascite hémorragique, etc...

V. *La forme fébrile.*

VI. *La forme douloureuse.*

VII. *La forme de « cancer aiguë »*

C'est-à-dire de cancer tout à fait latent, véritablement révélé par un hémopéritoine et qui réalise d'emblée le tableau d'une affection chirurgicale de l'abdomen.

Cette forme se présente dans 8 % des cas selon Berman et 5 % selon Gustafson.

VIII. *La forme métastatique*

Dont les métastases sont la manifestation initiale et prédominante d'un cancer primitif du foie et qui se rencontre, selon Berman, dans 5,3 % des cas.

Principales manifestations cliniques

L'apparition du cancer primitif du foie est toujours dans la phase évolutive de la cirrhose dont les premières manifestations cliniques sont caractérisées par: altération de l'état général. dyspepsie plus ou moins évidente. altérations des fonctions hépatiques. ascite. œdèmes périphériques ou non. perturbation des tests hépatiques. etc...

Lorsque la cirrhose est dégénérée en cancer, les symptômes de cirrhose s'aggravent et les symptômes plus ou moins caractéristiques du cancer apparaissent :

1. L'amaigrissement est fréquent. mais n'est pas absolument constant. surtout au début de l'évolution. Cet amaigrissement est souvent considérable. de 10 à 15 kg.

2. L'hépatomégalie est habituellement très importante. le foie mesure souvent 15 à 20 cm sur la ligne mamelonnaire. L'hypertrophie est globale. mais prédomine souvent sur le lobe droit.

Dans la plupart des cas la surface de ce gros foie est régulière. parfois on découvre un ou plusieurs nodules sur la surface de l'organe. L'hépatomégalie est présente dans 80 % des cas environ.

3. L'ascite est pratiquement constante. C'est un épanchement citrin. pauvre en protéines. tout à fait comparable à celui que l'on observe dans une cirrhose banale. parfois l'épanchement est légèrement hémorragique. ou même franchement sanglant. L'ascite s'accompagne d'une circulation collatérale sus-ombilicale.

4. L'ictère ou le subictère est pratiquement constant et il est dû le plus souvent aux lésions du parenchyme

hépatique par la cirrhose ou la tumeur et rarement à la compression de la voie biliaire principale par des adénopathies métastatiques.

5. Les douleurs de l'hypocondre droit s'observent environ dans 50 % des cas.

Leur intensité varie de la simple gêne à la douleur très vive, avec irradiation à l'épaule droite.

6. L'hémopéritoine aiguë spontané est un accident très spécial au cancer primitif du foie. Sa fréquence est de 0 à 22 % et en moyenne elle est de 5 % des cas. Cliniquement, l'hémopéritoine est caractérisé par une douleur très vive de l'hypocondre droit, par une exagération soudaine des douleurs, par un collapsus généralement intense, et par une augmentation assez rapide du volume de l'abdomen.

L'hémopéritoine spontané est un accident caractéristique du cancer primitif du foie.

7. Les hémorragies digestives sont assez fréquentes et sont dues à la cirrhose plus qu'au cancer par l'existence des varices œsophagiennes.

8. Enfin, l'existence d'un épanchement pleural n'est pas rare, sa fréquence est environ de 50 % des cas par une métastase pulmonaire ou par un envahissement de la plèvre.

La fréquence des principales manifestations au cours du cancer primitif du foie est la suivante selon Benhamou et Fauvert :

Amaigrissement : 88 % ; ascite : 84 % ;

Hépatomégalie : 80 % ; ictère : 80 % ; douleur de l'hypocondre droit : 48 % ; température supérieure à 38°C, 44 % ; œdèmes des membres inférieurs : 36 % ; pleurésie : 32 % ; hémorragie digestive : 28 % ; hémopéritoine aigu : 16 % ; syndrome hémorragique : 16 %, etc...

ETUDE BIOLOGIQUE

Les résultats des examens biologiques du cancer primitif du foie ne diffèrent pas des résultats des examens biologiques des cirrhoses malignes ou des insuffisances hépatiques graves.

La vitesse de sédimentation est élevée dans un très grand nombre de cas et est en moyenne autour de 50.

La numération globulaire montre presque toujours un nombre de globules rouges autour de 3 000 000.

La polynucléose neutrophile est habituelle.

La leucocytose est observée par PLAUCHU dans 55 % des cas, par FAUVERT, HARTMAN et BENHAMOU dans 47 % des cas.

Le myélogramme pratiqué quatre fois par PLAUCHU a été : une fois normal, dans les trois autres cas il a mis en évidence une plasmacytose à 7 %, 4 % et 6 %.

Une fois a été noté une petite érythroblastose à 30 % avec éosinophilie.

L'exploration fonctionnelle hépatique

Le taux de prothrombine est presque dans tous les cas inférieur à la normale.

D'après PLAUCHU, il était inférieur à 70 % ; d'après

Richir. à 50 %; d'après Fauvert et Benhamou, à 72 %.

Les troubles de la coagulation sont souvent intenses et fréquents.

La cholémie est toujours élevée chez les malades ictériques ou subictériques.

La cholestérolémie, d'après Fauvert et Benhamou, est abaissée dans 40 % des cas. Pour Plauchu, sur cinq cas, elle était normale deux fois, abaissée une fois et augmentée deux fois.

Delcourt et Van Der Hoeden, sur six malades, ne l'ont trouvée abaissée qu'une fois.

Le cholestérol estérifié est abaissé dans 50-60 % des cas.

Les protides sanguines

Le taux des protides totaux est habituellement autour de 65 g pour cent.

La diminution des sérum-albumines est pratiquement constant (93 % des cas). D'après Plauchu. 16 fois sur 17, elle était inférieure à 40 g, soit 95 % des cas et dans sept cas elle était inférieure à 25 g.

L'hyperglobulinémie se rencontre dans 53 % à 67 % des cas.

Il existe d'une part une relative fréquence de l'augmentation de la globuline α_2, d'autre part une fréquence hyper-gamma-globulinémie.

Le rapport sérine/globuline est inférieur à 1, environ dans 76 % des cas.

Les tests de floculation

D'après Plauchu, les tests de floculations ont été positifs dans tous les cas. D'après Fauvert et Benhamou. les réactions de floculations sont inégalement perturbées. La réaction de Mac-Lagan est anormale dans la moitié des cas environ. La réaction de Hanger est positive à 3 ou 4 croix dans le tiers des cas. La réaction de Gros est anormale dans 76 % des cas. La réaction de Ducci au rouge colloïdal n'est positive que dans le tiers des cas. La réaction de Kunkel est positive dans 75 % des cas.

L'élimination de la brome-sulfone-phtaléine (B.S.P.) est anormale chez les malades non ictériques et n'a rien de caractéristique.

La phosphatase alcaline

L'hyperphosphatasémie alcaline au cours des cancers du foie est une question très discutable.

Galuzzi, dans neuf cas, a trouvé un taux de phosphatase alcaline peu élevé et n'attache pas d'importance à sa recherche au cours du cancer primitif du foie.

Gutman, Spatt et Graysel considèrent son augmentation comme constante.

Delcourt et Van Der Heeden estiment que l'hyperphosphatasémie est une conséquence de l'hyperactivité des processus enzymatiques au niveau du tissu tumoral.

Grienstein et Wodard ont constaté une augmentation considérable de l'activité phosphatasique lors du développement de l'hépatome expérimental.

Delcourt et Van Der Heeden considèrent que l'hyperphosphatasémie présente un intérêt diagnostique incontestable.

Beaucoup d'autres auteurs, Fauvert et Coll, indiquent que cette élévation de phosphatase peut être retrouvée dans les cancers hépatiques secondaires, les cirrhoses et les ictères obstructifs et qu'elle ne peut être considérée comme caractéristique du cancer primitif du foie.

L'hypoglycémie

Pour la première fois l'hypoglycémie a été signalée au cours du cancer primitif du foie en 1929 par Nadler et Wolfer, puis par Beers et Morton, Bergwall, Brakier et Betz, Fauvert et Benhamou, etc... Elle survient le plus souvent dans des cancers primitifs du foie à forme histologique d'hépatome.

Mac Fadzean et Yeung Tse-Tse trouvent dans 30 % une glycémie entre 0,20 g et 0,50 g avec symptômes cliniques variés.

Donc l'hypoglycémie est assez fréquente dans les cancers primitifs du foie, surtout dans les hépatomes.

La séméiologie biologique du cancer primitif du foie ne présente rien de caractéristique, sauf peut-être l'hypoglycémie et l'hyperphosphatasémie qui peuvent présenter un certain intérêt diagnostique.

Habituellement toutes les fonctions hépatiques sont très perturbées au cours du cancer primitif du foie.

Donc l'insuffisance hépatique est le résultat d'altérations du tissu hépatique par la cirrhose et le tissu cancéreux, caractérisée par une exclusion fonctionnelle progressive du foie.

Evolution clinique

L'évolution clinique du cancer du foie est assez brève : quelques semaines ou quelques mois après le diagnostic clinique.

Les formes à type de cirrhose maligne évoluent extrêmement rapidement, plus rapidement que celle des formes tumorales. La mort survient au bout de quatre à six semaines par ictère grave et insuffisance rénale.

Il est probable que cette évolution clinique foudroyante est souvent précédée d'une période latente parfois très longue. Ou bien les malades hospitalisés sont vus à la phase terminale de la maladie.

L'évolution clinique est hâtée par des complications qui souvent entraînent la mort :

— coma hépatique dans 50 % des cas;

— hémorragies digestives dans 30 % des cas;

— hémopéritoine dans 15 % des cas.

Les cas où l'évolution s'est prolongée plus d'un an après que le diagnostic ait été formellement posé par une ponction-biopsie du foie sont exceptionnels.

Diagnostic

D'après Fauvert et Benhamou, la totalité de leurs cas de cancers développés sur la cirrhose s'est présentée avec la symptomatologie clinique et biologique d'une cirrhose maligne. Les formes tumorales sont plus rares. Devant un tableau de cirrhose grave, pour suspecter le dévelop-

pement d'un cancer primitif du foie, une hépatomégalie importante avec un foie dur, bosselé, un ictère très foncé et des douleurs de l'hypocondre droit avec altérations de l'état général : amaigrissement, anorexie, etc..., ont une valeur d'orientation.

Le diagnostic du cancer primitif du foie développé sur une cirrhose, surtout au début, est difficile. Il y a quelques années cette affection a été considérée comme rare et le diagnostic est passé souvent sous le nom de cirrhose ou d'une autre maladie.

Il faut le soupçonner dans les cas de gros foie dur avec une baisse importante de l'état général accompagnée ou non de température et en l'absence de toute autre tumeur on peut considérer cette hépatomégalie dure comme tumeur primitive du foie.

Il faut le soupçonner dans les cas d'hémorragie interne spontanée, surtout chez les hommes.

Toute cirrhose maligne primitive ou secondaire à une cirrhose connue devra évoquer l'idée du cancer primitif du foie.

Les analyses de laboratoires ne donnent aucune preuve formelle, sauf la valeur de l'hypoglycémie et de l'hyperphosphatasémie.

L'hypoglycémie et l'hyperphosphatasémie alcaline peuvent orienter le diagnostic vers le cancer primitif du foie.

L'électrophorèse : l'augmentation de la globuline α_2 est en faveur du cancer primitif du foie, l'augmentation de la globuline α_2 et γ est en faveur du cancer primitif du foie avec cirrhose, l'hyperglobulinémie portant sur

la fraction β et γ se rencontre plutôt dans les cirrhoses du foie.

La ponction-biopsie du foie peut confirmer assez souvent le diagnostic.

La laparoscopie permettra de voir une tumeur superficielle du foie et elle n'a pas de valeur dans les formes nodulaires intra-hépatiques.

La splénoportographie peut être intéressante. Elle peut montrer le refoulement des vaisseaux par une tumeur intra-hépatique. le nombre des nodules, leur disposition.

Dans les cas associés à une cirrhose il est possible que les clichés sont moins bons. le tissu cirrhotique s'imprégnant mal de la substance de contraste.

La scintillographie. gammagraphie à l'aide des substances radioactives peuvent préciser le diagnostic du cancer primitif du foie jusqu'à 95 % des cas.

La ponction-biopsie du foie donne le plus souvent des réponses précises. mais les résultats ne sont pas toujours un diagnostic formel à cause de la dimension réduite du prélèvement et son caractère local.

La ponction-biopsie du foie sous laparoscopie est le seul moyen actuellement pour affirmer le diagnostic de cancer primitif du foie.

En cas d'une ponction-biopsie positive. elle peut donner un diagnostic exact à 100 %.

Le diagnostic différentiel

Au début. si l'état général est encore peu atteint. il faut différencier le diagnostic avec le kyste hydatique du

foie, la syphilis tertiaire, le cancer secondaire, la cirrhose hypertrophique, le foie cardiaque à la période d'état avec le cancer secondaire du foie et le cancer des voies biliaires extra-hépatiques propagé au foie.

Le cancer secondaire du foie est plus fréquent et devant un gros foie dur, irrégulier, il faut penser à un épithélioma primitif du tube digestif avec métastases hépatiques, et en l'absence de point de départ néoplasique quelconque il faut penser au cancer primitif du foie et la ponction biopsique dirigée est indiquée.

Avec l'abcès du foie, surtout dans les formes fébriles et cachectisantes, rechercher dans les antécédents du malade le séjour colonial, la leucocytose avec polynucléose n'a pas une valeur absolue.

Le cancer des voies biliaires extra-hépatiques propagé au foie est d'un diagnostic pratiquement impossible à faire avec celui du cancer primitif du foie.

Le traitement

Le traitement du cancer primitif développé sur la cirrhose est décevant. Le traitement par les substances caryolytiques n'a donné aucun résultat. La radiothérapie, le traitement par l'or colloïdal radioactif, n'ont pratiquement aucun effet.

Le traitement chirurgical est sans succès.

Les possibilités thérapeutiques dans le cancer primitif du foie sont extrêmement limitées du fait de la progression rapide du cancer et de son développement sur une cirrhose du foie.

CONCLUSION

Grâce aux importants travaux des auteurs français modernes qui ont précisé les problèmes du cancer primitif du foie, on a pu déterminer que le cancer primitif du foie développé sur la cirrhose est actuellement plus fréquent qu'autrefois.

Tous les arguments cliniques et expérimentaux aboutissent à la conclusion que dans une grande majorité de cas la cirrhose précède le cancer.

En Afrique, dans les pays d'Extrême-Orient, aux Indes, au Japon, le cancer primitif du foie est extrêmement fréquent; dans ces pays il se développe dans 85 à 100 % des cas sur des cirrhoses d'origine très différente, à l'âge moyen de 35 ans.

En France, 6.4 % des cirrhoses du foie, principalement d'origine éthylique, dégénèrent en cancer à l'âge moyen de 55-60 ans; plus souvent chez les hommes.

L'hépatome est plus fréquent (80 %) et toujours greffé sur une cirrhose.

La fréquence des cholangiomes est de 20 % en moyenne.

L'hépatome malin est environ quatre fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme et le cholangiome malin

atteint à peu près également les deux sexes. Hépatome et cholangiome se répartissent d'une façon comparable en fonction de l'âge.

La cirrhose joue un rôle important dans l'étiologie du cancer primitif du foie, qui se développe sur la cirrhose aux dépends des nodules de régénération de la cirrhose et qui évolue cliniquement sous deux aspects :

1° sous l'aspect d'une cirrhose maligne le plus souvent ;

2° sous l'aspect d'une forme tumorale. Il n'existe aucun signe clinique pathognomonique du cancer primitif du foie, surtout au début de l'évolution.

Les examens de laboratoire, l'exploration fonctionnelle du foie ne donnent aucune preuve formelle et ne sont pas d'un grand secours.

Les valeurs de l'hypoglycémie, de l'hyperphosphatasémie, de l'hypo-albuminémie, de l'hyperbilirubinémie et de l'hyper-alpha-2-globulinémie, sont discutées.

Les tests hépatiques sont perturbés dans la majorité des cas, qu'il y ait ou non une cirrhose associée. Il n'existe pas de tests biologiques spécifiques de l'insuffisance hépatique cancéreuse.

Hépatomégalie importante, gros foie dur, isolé ou avec altération de l'état général, le tableau clinique d'une cirrhose maligne, toute insuffisance hépatique grave, doivent évoquer le diagnostic du cancer primitif du foie et la ponction-biopsie du foie sous laparoscopie s'impose.

Le diagnostic du cancer primitif du foie développé sur la cirrhose doit être posé en clinique et non à l'autopsie.

Toute cirrhose, si on la laisse évoluer suffisamment, peut aboutir au cancer primitif du foie.

Dès que le diagnostic du cancer primitif du foie est soupçonné la ponction-biopsie dirigée est indiquée.

La ponction-biopsie dirigée du foie est le moyen le plus précis de diagnostic du cancer primitif du foie.

Le traitement actuel du cancer primitif du foie développé sur la cirrhose est encore inefficace.

Le Président,
GADRAT.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 11 avril 1961.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Agustoni (C.B.), Taboada (F.F.), Sangiovanni (J.) et Eguia (O.). — Hépatome malin primitif et cirrhose. *Prensa Méd. Argent.*, 23 décembre 1955, *42*, n° 51, 3835-3838 (Bibliogr.).

Baufle (G.H.) et Vallin (J.). — Cirrhose et cancer du foie. *Gaz. Méd. France*, 25 mai 1957, *64*, n° 10, 959-963 (Bibliogr.).

Benhamou (J.P.). — Cirrhose et cancer primitif du foie en France. *Méd. Afrique noire*, 1er-15 mai 1959, *6*, n° 9, 213-216, 7 tabl. (Bibliogr.).

Benhamou (J.P.) et Fauvert (R.). — Le cancer primitif du foie en France. A propos de 25 observations. *Sem. Hôp. Paris*, 20 janvier 1958, n° 3/1, 1-14, 22 tabl. (Bibliogr.).

Benson (R.P.). — Primary carcinoma of the liver in infancy : Wirh a case report of a coloured infant. *South Afr. Med. J.*, 1958, *32*, 845-849.

Bergeret (Ch.). — Le cancer primitif du foie à l'hôpital indigène de Dakar. In l'*Afrique Chirurgicale Française*, 1946, 501.

Bergounion (J.), Masseyeff (F.), Péquignot (G.) et Trémolières (J.). — Le kwashiorkor et ses rapports avec la cirrhose nutritionnelle et le cancer du foie. *Sem. Hosp.*, n° 7, 30 janvier 1953, *324*.

Berk (E.) et Lieber (M.M.). — Cancer primitif du foie dans l'hémochromatose. *Am. J. Med. Sc.*, nov. 1941, 202, n° 5, 708-714.

Berman (Ch.). — Carcinome primitif du foie chez les races Bantous d'Afrique du Sud. *Sem. Hôp. Paris*, 2 avril 1951, *27*, n° 25, 1034-1042, 11 fig. (Bibliogr.).

Berman (Ch.). — Les états nutritionnels dans la cause du cancer primaire du foie. *Schweiz. Zschr. Path. Bakter.*, 1955, *18*, n° 4, 598-624, 7 fig. (Bibliogr.) et *South Afr. Med. J.*, 1955, *29*, 1195.

Bonfils, Richir (Cl.) et Caron (H.). — Aspect actuel du cancer primitif du foie. *Arch. Mal. App. dig.*, juillet-août 1954, *43*, n°s 7-8, 805-181 (Bibliogr.).

Bonfils (S.), Mombet (J.), Richir (C.) et Lambling (A.). — Etude comparative de quelques épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique au cours de 11 cas de cancer primitif et de 52 cas de cancer secondaire du foie. *Arch. Mal. App. dig.*, 46, 631, 1957.

Boulet (P.), Serre (H.), Vallat (G.), Mirouze (J.), Bechard (M^lle C.) et Carli (G.). — Les formes pseudo-cirrhotiques du cancer primitif du foie; à propos de deux observations. *Montpellier Méd.*, juin 1952, *41-42*, n° 4, 397.

Boulin (R.), Caroli (J.), Uhry (P.) et Hewitt (J.). — Atrophie subaiguë cirrhogène et cancer primitif du foie. *Sem. Hôp. Paris*, nov. 1946, n° 43, 1978-1984, 7 fig.

Braasch (J.W.) et Palmer (T.E.). — Le cancer primaire du foie. *Surg. Clin. North Am. J.*, juin 1959, *39*, n° 3, 799-804, 1 tabl., 1 fig. (Bibliogr.).

Camain (R.). — Données pathogéniques étiologiques concernant le cancer primitif du foie. II. De la cirrhose du cancer primitif du foie des Africains. *Méd. Afrique noire*, 16-31 oct. 1956, *3*, n° 59, 3-8.

Camain (R.). — Histopathogénie du cancer du foie. *Journées Méd. Dakar*, 8-12 janv. 1958, suppl. *Méd. Afrique noire*, oct. 1958, n°s 18-19.

Campanacci (D.), Pieragnoli (E.), Tura (S.) et Danieli (G.) — Rapports du cancer du foie et de l'alimentation. L'importance du soufre et des groupes sulfhydriques. *Minerva Méd.*, 19 mai 1958, *49*, n° 40, 2038-2039.

Cathala (J.). — L'adénome solitaire. Contribution à l'étude des tumeurs primitives du foie. *Thèse*, Paris, 1921.

Chavy (A.). — Le cancer primitif du foie. *Gaz. Méd. France*, 25 mai 1957, *64*, n° 10, 979-985 (Bibliogr.).

Chomet (B.), Valaitis (J.) et Pearah (G.). — Le cancer métastatique dans le foie cirrhotique. *Am. J. Med. Sc.*, déc. 1959, *238*, n° 6, 753-759 (Bibliogr.).

Coleman (J.A.), Haines (R.D.) et Philippe (Ch.). — Cancer primitif du foie. *Castroenterology*, août 1954, *27*, n° 2, 166-177 (Bibliogr.).

Denoix. — Le cancer en A.O.F. Récapitulation de 10 années d'études (1940-1949). *Bull. de l'Institut Nation. d'Hyg.*, 5, 1959.

Dolo (S.). — Le problème du cancer primitif du foie en Afrique noire (Considérations étiologiques). *Thèse*, Paris, mai 1956, n° 412, 149 pages, 7 fig., 16 tabl.

Edmondson (H. A.). — Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. *Atlas of Tumor Pathology*, Sect. VII, n° 25, Washington, D.C. : Armed Forces Institute of Pathology, 1958.

Edmonson (A.E.) et Steiner (P.E.). — *Cancer*, 1954, 7, 462.

Eisenbeth. — Le cancer primitif du foie. *Thèse*, le 15 avril 1948, Alger.

Fajers (C.M.), Falkmer (S.), Frisell (E.) et Pehrson (M.). — Cancer primaire du foie et hépatite à cellules géantes chez un nourrisson. *Acta paed.*, janv. 1960, *49*, n° 1, 96-110, 8 fig., 1 tabl. (Bibliogr.) (résumé français).

Fauvert (R.) et Benhamou (J.P.). — Cirrhose et cancer primitif du foie. *Rev. franç. Et. clin. biol.*, sept. 1959, *4*, n° 7, 668-674, 7 tabl. (Bibliogr.).

Fauvert (R.). — Le cancer primitif du foie. *Journal L'Hôpital*, mars 1957, n° 667 *bis*.

Fiessinger (N.), Leroux. — L'adéno-cancer des cirrhoses. *La Revue du foie*, II, n° I, janvier-février 1943.

Fischer (W.). — Cirrhose et cancer du foie. *Arch. Ana. Pathol.*, av. 1958.

Gallus (P.). — Le cancer primitif du foie. *Acta gastro-enterol. belg.*, août-sept. 1956, *19*, n°s 8-9, 553-570, 2 tabl.

Galluzzi (N.), Weingarten (W.), Regan (F.), Dorner (A.). — Appréciation des tests hépatiques et des données cliniques dans le cancer hépatique primitif. *The J.A.M.A.*, vol. 152, n° 1, 2 mai 1953.

Ganzin (M.) et Dupoux (R.). — Contribution à l'étude de l'adéno-cancer avec cirrhose. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, *48*, n° 4, 488-492.

Gasbarrini (A.). — Le cancer cirrhotique du foie. *Minerva med.*, 13 oct. 1948, *2*, n° 41, 365-375, 10 fig.

Girard (M.). — L'adéno-cancer du foie avec cirrhose. *Rev. Praticien*, 21 fév. 1958, *8*, n° 6, 621-626 (Bibliogr.).

Grossiord (A.), Roucayrol (J.C.), Duperrat (B.), Ceccaldi (P.F.) et Meeus-Bith (L.). — Adéno-cancer du foie avec cirrhose, vingt et un ans après une artériographie au thorotrast. *B.M. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1956, *72*, n°s 1-2, 49-58 (Bibliogr.).

Grossiord (A.), Roucayrol (J.C.), Duperrat (B.), Ceccaldi (P.F.) et Meeus-Bith (L.). — Adéno-cancer du foie avec cirrhose, vingt et un ans après une artériographie au thorotrast. *Sem. Hôp. Paris*, 20 mai 1956, *32*, n° 30/4, 1728-1737, 14 fig. (Bibliogr.).

Guichard (A.), Delahaye (J.P.), Pellet (M.) et Tommasi (M.). — Adéno-cancer du foie avec cirrhose pigmentaire et hémochromatose. *Lyon méd.*, 21 oct. 1956, *88*, n° 43, 361-369.

Guichard (A.) et Tommasi (M.). — Cancer primitif du foie avec cirrhose et hémochromatose. Adéno-cancer du foie avec cirrhose pigmentaire. *J. Méd. Lyon*, 5 mai 1958, *39*, n° 920, 377-391 (Bibliogr.).

Hanot (V.), Gilbert (A.). — Etudes sur les maladies du foie. Paris, Hasselin et Houzeau, 1888.

Hartroft (W.S.). — Le cancer du foie : facteurs nutritionnels et production de cancer « de novo », chez la souris, par déficience en choline alimentaire. *Gastroenterology*, nov. 1959, *37*, n° 5, 669-688, 3 tabl., 5 fig. (Très import. bibliogr.).

Higginson (J.). — Rapports du cancer du foie et de la cirrhose, du paludisme, de la syphilis et des maladies parasitaires. *Schweiz. Zchr. Path. Bakter.*, 1955, *18*, n° 4, 625-643 (Bibliogr.).

Higginson (J.). — Primary carcinoma of the liver in Africa. *Brit. J. Cancer*, 1956, *10*, 609-622.

Jakubowicz (B.). — Considérations anatomo-cliniques à propos de 28 cancers primitifs du foie. *Thèse Méd.*, Lyon, 1959, n° 92.

Jhaveri (S.S.). — Un cas de cirrhose et de cancer primaire du foie associés à une intoxication arsenicale professionnelle chronique. *Brit. J. Int. Med.*, juil. 1959, *16*, n° 3, 248-250 (Bibliogr.).

Kendrey (G.). — Die Rolle der Virushepatitis bei der Entstehung des primären Leberkrebses. *Beitr. path. Anat.*, 1959, *120*, 1-12.

Kohn (K.). — Der primäre Leberkrebs. Springer, édit., Berlin, 1955.

Krainin (P.) et Lapan (B.). — Neonatal hepatitis in siblings. Report of two cases wirh giant multinucleated liver cells and fatal termination. *J.A.M.A.*, 1956, *160*, 937-940.

Levrat (M.), Brette (R.) et Saint-Cyr (M.). — Cancer du foie développé sur cirrhose alcoolique avec ascite guérie. *Arch. Mal. App. dig.*, av. 1959, *48*, n° 4, 421-425 (Bibliogr.).

Liang Po-Ch'Iang et Tung Chün. — Etude morphologique et étiologie du cancer primitif du foie et de sa fréquence en Chine. *Chinese Med. J.*, sept.-oct. 1959, *79*, n°s 3-4, 336-347, 8 fig. (Bibliogr.).

Lunzenauer (K.). — Le cancer primaire du foie. (Observations faites sur un matériel de 26 515 autopsies exécutées entre 1920 et 1954). *Zschr. Krebsforsch.*, 1955, *60*, n° 6, 630-638 (Bibliogr.).

Mc Donald (R.A.). — Cirrhoses et cancers primitifs du foie. *New England J. Med.*, 1956, *255*, n° 7, 1179-1183.

Mc Dougal (R.A.) et Gatzimos (C.D.). — Primary carcinoma of the liver in infants and children. *Cancer*, 1957, *10*, 678-686.

Mac Donald (R.). — Cancer primitif du foie. Etude clinico-pathologique de 108 cas. *Arch. Int. Méd.*, 99, 226, 1957.

Medeiros (C.) (de). — Contribution à l'étude du cancer primitif du foie chez les noirs d'Afrique. (Etude anatomo-clinique, étiopathogénique et histogénétique). *Thèse*, Paris, 1951, 67 pages.

Menegaux (J.). — La spléno-portographie dans les affections du foie. *La Revue du Praticien,* t. VIII, n° 9, 1958.

Minichan (D.P. jr.), Keeley (R.L.A.), Trout (H.H. jr.) et Leavitt (D.). — Cancer primitif du foie. *Arch. Surg.,* juil. 1959, *79,* n° 1, 114-128, 7 fig. (Bibliogr.).

Monge (H.) et Julien (A.). — Etude clinique du cancer primitif du foie. *La Revue du Praticien,* t. VIII, n° 6, 21 février 1958.

Ninard (B.). — Tumeurs du foie. Libr. Le François, 1950, 632 p., 213 fig. et 153 pl.

Orcel (L.). — Les aspects structuraux des épithéliomas primitifs du foie chez l'homme. (Etude de 26 cas français). *Sem. Hôp. Paris,* 20 janvier 1958, n° 3/1, 15-31, 2 tabl., 11 fig., 2 pl.

Orcel (L.). — Le cancer primitif du foie. Etude anatomo-pathologique. *La Revue du Praticien,* t. VIII, n° 6, 21 février 1958.

Orcel (L.). — La notion d'atteinte sigmentaire et de zone de cancérisation en pathologie cancéreuse hépato-biliaire. *Ann. Anat. pathol.,* 1956, 1, P, P, 329-361.

Orcel (L.). — Les formes anatomiques des épithéliomas primitifs du foie chez l'adulte. *Méd. Afrique noire,* 1er-15 av. 1959, *6,* n° 7, 161-164, 6 fig. (Bibliogr.).

Oshlag (J.A.) et Martin (R.F.). — Hémochromatose associée à un adéno-carcinome du foie. *Am. J. Med. Sc.,* août 1945, *210,* n° 2, 245-257.

Parker (R.G.F.). — Fréquence du cancer primaire du foie dans la cirrhose. *Proc. Roy. Soc. Med.,* mars 1957, *50,* n° 3, 145-147 (Bibliogr.).

Payet (M.), Camain (R.), Pene (P.) et Guérin (J.). — Le cancer primitif du foie chez l'Africain à Dakar. Considérations étiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques à propos de 105 cas. *Sem. Hôp. Paris,* 22 oct. 1953, *29,* n° 64, 3230-3244, 23 fig. (Import. Bibliogr.).

Payet (M.), Camain (R.) et Pene (P.). — Le cancer primitif du foie. Etude critique à propos de 240 cas. *Rev. internat. Hépat.,* 1956, *6,* n° 1, 1-86, 40 fig. (Bibliogr.).

Payet (M.). — Cirrhose et cancer primitif du foie. *Rev. Praticien,* 21 fév. 1958, *8,* n° 6, 629-631.

Payet (M.), Camain (R.), Sanlale (M.) et Le Duc (Y.) (M^me^). — Essai d'enzymothérapie du cancer primitif du foie chez l'homme par le coenzyme A. *Bull. Soc. Méd. Afr. noire,* 1^er^ trim. 1959, *4,* n° 1, 1-16 (Bibliogr.).

Pellissier (A.). — Le cancer primitif du foie chez le Noir. Problème étiologique. *Bull. Cancer,* 1955, *42,* 591-607.

Pellissier (A.). — Le cancer primitif du foie chez le Noir. *Bull. Ass. franç. Et. Cancer,* 1955, *46,* n° 5, 591-607, 7 fig. (import. bibliogr.) et *Rev. Suisse Path. génér. Bact.,* 1956, 16, 420 et 483.

Pene (P.). — Les conditions d'apparition du cancer primitif du foie. *Journées méd. Dakar,* 8-12 janv. 1958 (suppl. *Méd. Afr. noire,* oct. 1958, n^os^ 18-19), 31-33.

Plauchu (M.), Delahaye (J.P.), Trillet (M.) et Michaud (J.L.). — Le cancer primitif du foie à forme clinique de cirrhose. A propos de deux observations. *Lyon Méd.,* 4 janv. 1959, *91,* n° 1, 9-16 (Bibliogr.).

Plauchu (M.), Girard (M.), Feroldi (J.), Delahaye (J.-P.), Tommasi (M.) et Jakubowicz (B.). — Considérations anatomo-cliniques à propos de 28 cancers primitifs du foie. Les relations cancer-cirrhose. *J. Méd. Lyon,* 20 fév. 1960, *41,* n) 961, 171-191, 9 tabl. (Bibliogr.).

Poinso (R.), Charpin (J.) et Payan (H.). — Adéno-cancer avec cirrhose compliqué de nombreuses métastases. *Sem. Hôp. Paris,* 22 janv. 1951, n° 6, 269-271, 4 fig. (Bibliogr.).

Rahier (J.) et Le Cluyse (R.). — Cancer primitif du foie. *Acta gastro-entérol. belg.,* mars 1957, *20,* n° 3, 210-228 (Bibliogr.).

Richir (Cl.), Bonfils (S.), Sors (Ch.) et Caron (H.) (M^me^). — Etude histologique de onze cas de cancer primitif du foie. Discussion diagnostique et nosologique. *Rev. internat. Hépat.,* 1956, *6,* n° 1, 87-107, 7 fig. (Bibliogr.).

Richir (Cl.). — Les cancers expérimentaux du foie. *Rev. Praticien,* 21 fév. 1958, *8,* n° 6, 577-580 (Bibliogr.).

Roulet (F.C.). — Au sujet de la cirrhose et du cancer primitif du foie chez le noir d'Afrique (Texte français).

Schweiz. Zschr. Path. Bakter., 1951, *14*, n° 3, 237-260, 9 fig., 4 tabl. (Bibliogr.).

Sabourin (C.). — Contribution à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans les cirrhoses. Essai sur l'adénome. *Thèse* de Paris, 1881.

Senecal (J.), Camain (R.) et Houssiaux (J.P.). — Etude anatomo-pathologique de 64 cas de malnutrition chez l'enfant africain (Kwashiorkor). *La Semaine des Hôpitaux*, n° 3, 22 octobre 1953.

Steiner (P.). — Observations sur les cirrhoses et les cancers du foie à Dakar. *Méd. Afr. noire*, 1er au 15 nov. 1959, *6*, n° 21, 481-488, 20 tabl.

Tatersky-Ilena (Mlle). — Cancer primaire du foie. *Rev. méd. chir. Mal. Foie*, juin 1957, *32*, n° 2, 23-44, 7 tabl. (Bibliogr.).

Thompson (D.J.), Hackley (D.J.) et Mc Ginnis (C.M.). — Le cancer primaire du foie. *J. Chronic Dis.*, fév. 1957, *5*, n° 2, 205-219 (très import. bibliogr.).

Torres (E.T.). — Cancer métastatique dans un foie cirrhotique. *Rev. brasil. Gastroenterol.*, juil.-août 1951, *3*, n° 4, 421-428, 3 fig. (Bibliogr.).

Turiaf (J.), Delarue (J.) et Bianchon (P.). — Le cancer trabéculaire primitif du foie chez l'individu de race noire. *Arch. Mal. App. dig.*, déc. 1953, *43*, n° 12, 1341-1359 (Bibliogr.).

Villaret (M.), Rubens-Duval (A.). — Cirrhose et cancer du foie. *Rev. Foie*, 2, 1943.

Walshe (J.P.) et Wolff (H.H.). — Primary carcinoma of the liver following viral hepatitis. *Lancet*, 1952, *263*, 1007-1010.

X. — Vc Congrès Pan-Américain de Gastroentérologie (C.R. in *Lancet*, 1956, 1, 377).

X. — Cancer primitif du foie et des voies biliaires. Masson, édit., Paris, 1958.